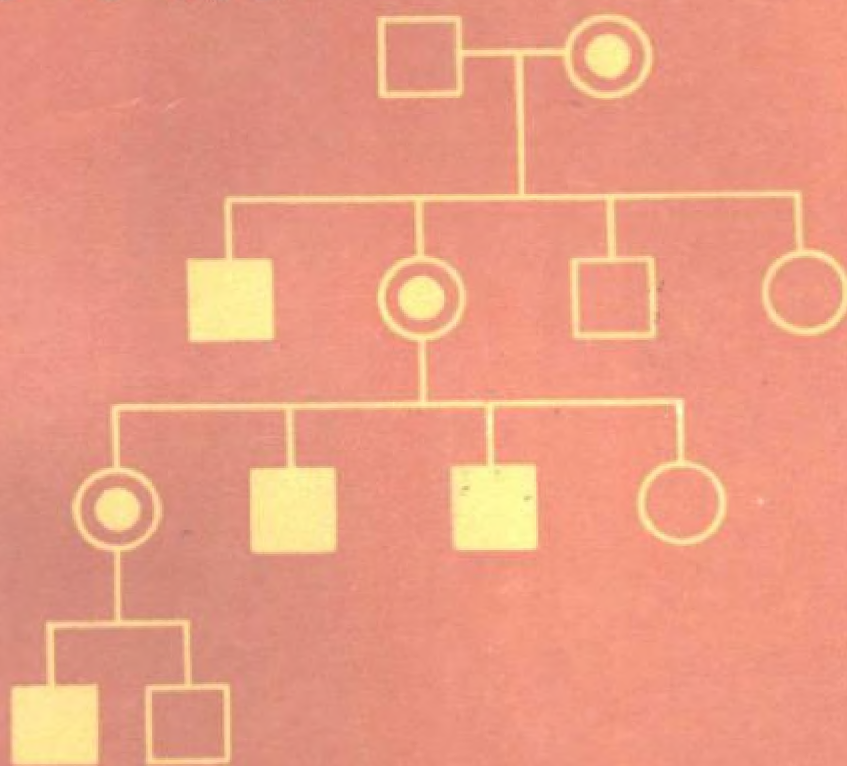
医学遗传学丛书

遗传与精神疾病

江三多 等 编著



科学出版社

医学遗传学丛书

遗传与精神疾病

江三多 等 编著

赵亚忠 许由恩 审

科学出版社

1991



内 容 简 介

本书系统介绍精神疾患领域中有关遗传学研究的历史、现状和国内外的新进展。内容包括绪论、精神分裂症、情感性精神病、分裂情感性精神病、神经症、儿童期精神障碍、衰老与老年性及早老性痴呆、精神发育迟缓、代谢障碍与精神疾患、染色体异常与精神障碍、人格障碍与性变态、精神疾病与优生、精神药物诱变检测与优生、精神病遗传学研究的新策略。取材广泛，资料丰富，基础理论与应用并重；论述全面，深入浅出。是相当有价值的参考书。可供临床医师、计划生育工作者、医学院校师生，尤其是从事精神科工作的医师与研究人员，以及初中文化程度以上的广大读者参考。

医学遗传学丛书

遗 传 与 精 神 疾 病

江三多 等 编著

赵亚忠　许由恩 审

责任编辑　刘　安

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100707

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行　各地新华书店经售

*

1991年 5 月第 一 版　　开本：787×1092 1/32

1991年 5 月第一次印刷　　印张：12 1/4

印数：0001—2 800　　字数：267 000

ISBN 7-03-002180-0/R · 106

定价：11.90 元

医学遗传学是
一门新的学科，必
将对人类疾病
的防治产生重大
作用。

邓颖超
一九八七年

医学遗传学丛书编委会名单

医学遗传学丛书序

医学遗传学是遗传学的一个重要分支，是临床医学与遗传学相互渗透形成的一门应用学科。近年来随着重组 DNA 技术的建立和分子遗传学的兴起，医学遗传学的各项研究更是发展迅速，目前已成为遗传学中最为活跃的研究领域之一。

在我国，随着遗传学研究的日趋深入，医学遗传学的研究也得到了越来越充分的开展。现在，较大的医学院校和医疗机构，都设置了与医学遗传学有关的研究单位和医疗部门，并开展了不少有相当水平的科研和咨询工作。但是，由于医学遗传学是理论性强、应用性广的一门综合性科学，故进一步加强和提高医学遗传学工作者的理论水平，尤其是提高处于第一线的临床医务工作者的医学遗传学知识，无疑是非常需要和十分迫切的。同时，将国外的医学遗传学研究的最新进展及时介绍到国内，对于进一步提高我国的医学遗传学研究工作的水平也是相当有益的。

医学遗传学丛书由国内各方面专家分科撰写，内容包括基本原理和临床两大部分。丛书详细地介绍各个专科遗传性疾病的发病机理、遗传学诊断、预防措施和治疗的可能性；比较全面地反映国内外科学家在医学遗传学研究中所取得的最新成果和研究进展。该丛书的编写成员可以说大多是我国遗传学界和医务界的精英，无疑使该丛书具有很高的权威性，也为进一步打入国际出版物市场创造了条件。

我相信，该丛书的出版将对加快我国医学遗传学研究的

发展起积极的推动作用，对提高我国人口的遗传素质和进一步执行计划生育这一基本国策等方面有重要的意义。

谈家桢

1988年3月16日

于复旦大学遗传学研究所

医学遗传学丛书前言

医学遗传学是研究人类遗传性疾病的发生机理、传递规律、诊断方法，以及治疗与预防措施的遗传学分支学科。由于医学的进步和治疗水平的提高，早先严重威胁人类生命的一些疾病，如天花、霍乱、鼠疫、结核等传染病已渐趋绝迹或基本得以控制，发病率大幅度下降；而与此相比，一些同遗传因素密切相关的人类遗传性疾病，如先天性缺陷、染色体异常及恶性肿瘤等，在发病率和死亡率中所占比例日益突出，对人类本身的危害也更为明显。目前，已发现的遗传病有 4 000 余种，估计每 100 个新生儿中就有 3—10 个患有各种遗传性疾病。此外，由于科学和工业发展本身所带来的弊端和污染未能得以及时治理，也使发病率有增高的趋势。因此，有关人类遗传性疾病的研究已成为医学极其重要的课题，也是遗传学中最为活跃的研究领域之一。

近几年来，医学遗传学发展迅速，在各个领域中都取得了许多重大进展，并形成和建立了不少新的分支，如染色体遗传学、药物遗传学、免疫遗传学、肿瘤遗传学、毒理遗传学和临床遗传学等。随着重组 DNA 技术的建立和在医学遗传学中的广泛应用，对某些遗传病的产前诊断和基因治疗等方面也取得了令人鼓舞的突破。因此，医学遗传学的研究在不断深入与提高，理论在进一步地完善和发展，而广大从事医学遗传学研究的工作者，对了解和掌握这些新的知识的需要也日益迫切。值得强调的是，医学遗传学是一门遗传学与临床医学相互渗透的交叉学科，而随着我国医学遗传学事业的发展，基础

和临床之间尚未很好沟通的矛盾就显得越来越突出。就我国各级医院临床医生的知识结构来看，虽然通过几年来医学遗传学知识的普及，已有了一定的基础和梗概的了解，但由于人类遗传性疾病种类繁多，遗传方式和表型不一，鉴别诊断困难，有关疾病发生的遗传机理、临床表现及防治手段的资料匮乏，即便遇到一些病例，最终往往因无法明确诊断而不了了之。因此，目前我国报道的遗传病种类还不到世界上已发现的1/4左右，我国是11亿人口的大国，有多少遗传病需要去认识啊。鉴于上述的原因，为了加速我国医学遗传学事业的发展，编纂一套系统完整的医学遗传学丛书是十分必要和非常有意义的。

这套医学遗传学丛书共分：《医学遗传学导论》、《遗传性心血管疾病》、《遗传与消化、呼吸系统疾病》、《遗传性血液病》、《遗传性内分泌疾病》、《遗传性代谢病》、《遗传性泌尿生殖疾病》、《遗传性神经、肌肉疾病》、《遗传与精神疾病》、《遗传性骨与结缔组织疾病》、《遗传性皮肤疾病》、《遗传性眼科疾病》、《遗传性耳鼻咽喉疾病》、《遗传性口腔疾病》、《染色体病》、《免疫遗传学》、《肿瘤遗传学》、《毒理遗传学》、《医学分子遗传学》、《法医遗传学》和《医学遗传学中数理统计及应用》等21个分册，其特点是面向广大临床医生。丛书的主要读者是县级医院以上医务工作者，它也可作为医学院校、综合性大学生物系遗传学专业师生的参考书，部分分册亦可作为研究生的参考教材。考虑到我国广大读者的实际购买力，便于按需购买，本套丛书的每个分册都编写成一个独立的系统，但又不脱离整套丛书总的框架。

本丛书是由国内医学遗传学各研究领域的有关专家和临床各科的知名教授负责撰写审定的，一些正在从事有关实际研究和医疗工作的中青年同志也参加了部分分册的撰写工

作。这样，充分体现了本套丛书基础理论与临床相结合的指导思想，同时使本丛书的内容得以互为补充而更加充实和全面，从而使丛书具有较高的参考价值和普遍的实用意义。

科学出版社在本身出版任务相当繁忙的情况下，对本套丛书的出版给予了极大的支持和帮助，使这套丛书得以顺利出版，在此表示衷心的感谢。

对本套丛书内容上不妥之处，还敬望读者能及早提出，以便改进。

刘祖洞

1988年3月12日

于复旦大学遗传学研究所

《遗传与精神疾病》编者名单

（以姓氏笔画为序）

王惜时　王　枢　江三多　牟庶华

杨晓玲　张兆麟　张宗昊

序

近三四十年来，由于细胞遗传学和分子遗传学的惊人进展，医学遗传学已成为医学科学中发展非常迅速的分支学科之一。它有力地推动了基础医学和临床各学科的遗传学研究，并为临床诊断、治疗和预防开辟了新领域，提供了新手段，对于精神病学就更是如此。

本书重点介绍精神疾病遗传学研究的国内外成果，并着重总结国内的实践经验。它由我国从事精神疾病遗传学研究的临床医师、遗传学工作者共同协作撰写，这说明我国精神疾病遗传学研究队伍在迅速成长。本书的出版将对我国精神疾病遗传学研究起积极的推动作用。

本书作者是从事我国精神病遗传学研究的中年骨干。对他们的辛勤劳动和努力，应予以鼓励和支持。

沈渔邨

1988年1月19日

北京

前　言

1963年因偶然机会参加一次医学遗传学讨论会，聆听了纪明大夫讲授的精神病遗传病因说，这是我第一次接触精神病遗传的观点。那时我是复旦大学生物系遗传学专业四年级学生，没想到一年后我被分配到上海精神病防治院工作，精神病遗传学竟成了我终生钻研的课题。20多年来从事精神科方面的工作，使我深感遗传因素在精神疾病的病因中占有主导地位。尽管自1916年 Rüdin 开创精神分裂症的家系调查至今70多年中，已积累了大量的遗传资料，但要深人阐明这个问题，却相当艰巨并具有高度的复杂性，务必树立以毕生精力献身于这一学科的精神。

近年来，国外陆续出版了不少精神病遗传学的书籍，而国内尚无一本专著。事实上国内精神科工作者在遗传学研究上已做了许多工作，都感到有必要总结一下这方面的工作并明确其发展方向，为此我与吉林省精神卫生研究所王枢，华西医科大学牟庶华，北京医科大学杨晓玲、张宗昊，苏州广济医院张兆麟，以及沈阳正阳精神病防治院王惜时合作撰写这本《遗传与精神疾病》，作为医学遗传学丛书中的一个分册。

本书的目的是既为临床工作者提供遗传学研究的资料和方法，又给遗传学工作者介绍精神病学的临床内容，甚至也期望精神病患者及其家属阅读后获得精神病遗传学方面的知识。因而在编写内容上按精神疾病的分类顺序撰写，选材上尽量采用国内资料，同时也吸收国外最新进展。全书大致分为3个部分，第一部分分别叙述各类精神疾病有关的遗传学

研究;第二部分介绍精神病与生化代谢障碍、染色体畸变，以及优生学的关系；第三部分提出进一步开展精神病遗传学研究的新对策。在论述中遇到有争议的问题，作者们提出个人意见，与同道们讨论。

当初稿完成后，北京医科大学沈渔邨教授为本书撰写序言，哈尔滨医科大学赵亚忠教授审阅并认真修改全稿，最后由上海医科大学许由恩教授审定本书。在文稿撰写过程中得到上海精神卫生中心各级领导的帮助和支持，贝国平同志协助本书的抄写和绘图工作，谨此一并表示衷心的谢意。

同时，还要特别感谢我的老师刘祖洞教授长期以来在专业上给我的指导和帮助，以及娄焕明教授生前留给我克服困难的勇气和意志，这是我能完成本书编写的动力和条件。

尽管我们希望编写本书能成为精神病遗传学入门的引玉之举，但是由于水平有限，一定存在着不少错误，恳请读者提出宝贵的意见。

江三多

1987年12月　于上海

目　录

第一章 绪 论

第一节 概 述

一、精神病学及其发展

人类的精神活动是大脑高度分化物质的机能，是客观世界在人脑中的反映。显然，人类精神活动的基础是人脑，但又是人类的生物性和社会性相结合的产物。人类异常的精神活动，即各类精神障碍也必然以人脑为基础，因此精神疾病的概念是指在内外各种致病因素的影响下，大脑功能紊乱所致的疾病。在临床上可表现为感知、思维、情感、注意、记忆、行为、意识和智能等精神活动的不同程度的障碍。

精神病学就是研究各类精神疾病的病因、发病机理、临床特征、疾病的发展规律，以及治疗和预防的一门学科，它是临床医学的一个分支。

由于精神疾病的特异性和复杂性，促使精神病学涉及许多方面的问题，因而形成许多分支。主要的分支有社会精神病学、文化精神病学、临床精神病学、老年精神病学、儿童精神病学、职业精神病学、军事精神病学、司法精神病学、实验精神病学、生物精神病学等，而且其研究范围正在日益扩大。

精神病学不同于神经病学，神经病学研究的对象为人类神经系统的疾病，它是指从大脑、脊髓直至周围神经和肌肉的疾病，主要的临床表现为感觉和运动的障碍。

精神病学发展历史是人类对精神疾病的认识和斗争的历

史。早在2 000多年前，中外医学书籍中都已有精神病的记载，如中国最古老的医学典籍《内经》和古希腊的最伟大医学家希波克拉底（Hippocrates）都对精神病提出了自己的观点。有关国外精神病学发展的概况大致可分如下几个时期。

1. *古代希腊和罗马的精神病学*　古希腊罗马时代，希腊医学家希波克拉底认为人脑是思维活动的器官，提出精神病的体液病理学说，认为人体内有血、粘液、黄胆汁和黑胆汁等4种体液，当4种体液混合不正常，其中一种体液或多或少就可患病。除此以外，也有人提出精神位于心脏、子宫等处的观点。

2. *中世纪精神病学*　这一时期精神病学无重大发展，当时巫医和迷信处于统治地位，把精神病人视为魔鬼附体，实行残酷迫害，使成千上万精神病患者处于悲惨的处境。

3. *近代西欧精神病学*　18世纪法国大革命后，唯物主义思想开始占统治地位，西欧精神病学发生了转折，从此开始把精神病看作一种疾病，把疯人院变成医院，精神病人从终生囚禁中获得解放，重新被接纳为社会的成员。同时，精神病学家积累了临床方面的资料，为精神病学的进一步发展创造了条件。

4. *现代精神病学*　19世纪中叶，随着自然科学的发展和精神病临床资料的积累，已经认识到精神病的发生是大脑病变的结果。到了20世纪初期，德国 Kraepelin 以临床观察为基础，提出疾病分类的原则。此后，许多精神病学家从不同角度进行探讨，形成精神病学的各种学派。重要而有代表性的学派有：①Kraepelin 的分类系统，由现代精神病学重要奠基人之一的德国 Kraepelin 首先对精神病作了系统的分类，提出早发性痴呆和躁狂抑郁症的诊断概念，以后瑞士 Bleuler 始用“精神分裂症”代替“早发痴呆”一词。②弗洛伊德学派，由奥地利弗洛伊德（Sigmund Freud）提出了潜意识和性力的

学说，以后发展成精神分析学说。③精神生物学派，由美国Adolf Meyer 所创立，认为人是精神与生物的统一体，精神疾病的发生是机体对困难境遇的适应障碍和反应。④心身医学派，Schwarz 和 Draper 是这学派的开路先锋。认为人的精神和躯体是相互影响的和谐统一体，若精神因素使人处于持续紧张状态，会引起某些器官的功能障碍，形成所谓心身疾病。⑤巴甫洛夫学说，由苏联巴甫洛夫提出，创立条件反射学说以研究高级神经活动的规律。

我国远在殷代甲骨文中，就有心疾、首疾等精神疾病的记载。近百年来，从鸦片战争后，西方医学开始传入，先后在广州、北京、沈阳等地设立精神病医疗和收容机构。自新中国建立后，精神病学才真正得到蓬勃发展，普遍建立起精神病医疗机构和防治网；培养了大批精神病学教学和医护人员；医疗水平不断提高；科研工作取得了可喜成就；建立起全国性学术组织和广泛地开展了国内外的学术交流。近 30 多年来我国精神病学已取得很大成绩，今后将能进一步充分发挥我国社会主义优越性，开展全国范围的防治工作，健全专业队伍，培训医疗、教学和科研高级人员，加强基础理论和临床科研工作，赶上世界先进水平。

二、精神病学与其他学科的关系

精神病学是一门十分复杂的学科，实质上是专门研究人脑病变导致各类精神活动障碍的综合科学，其发展必然涉及到许多学科。由于精神病的病因至今不明，有许多问题的解决必须从多方面深入探讨，从全局看不外乎从三个方面，即生物学、心理学和社会学入手。在生物学领域中，关系特别密切的有神经生理学、神经生物化学、精神药理学、遗传学等，可以

应用这些基础学科的近代成就来研究精神病的病因，提高诊断和治疗水平。心理学方面，则偏重于疾病心理机制的探讨、心理测验的应用，以及临床上心理治疗和心理卫生的实施。社会学的研究注重于社会心理、社会文化对精神病的发生、发展、康复、预防的作用，以及开展流行病学的调查研究。

随着自然科学的发展，大量事实表明精神病决不是思想病或"私"字病，应该以辨证唯物主义思想为指导，把精神病学牢固地建立在自然科学的基础上，不断将近代医学、近代基础理论研究的新进展和新技术引进本学科，从而促进精神病学的不断进步。

三、精神疾病的分类

精神病从广义理解，包括各类精神障碍，称为精神疾病(mental disorders)，从狭义理解，仅仅指严重的精神障碍，如精神分裂症、躁郁症等，称为精神病(psychosis)。关于精神疾病的分类迄今尚无统一意见，目前有世界卫生组织"国际疾病分类"(ICD)和美国《精神疾病诊断统计手册》(DSM)，国内于1958年在南京召开第一届全国精神病防治工作会议上，首次提出一个分类草案，供各地使用。最近1984年中华医学会修订精神疾病的分类，包括以下类型。

脑器质性精神障碍

(1) 颅内感染伴发精神障碍

(2) 颅脑损伤伴发精神障碍

(3) 脑血管疾病伴发精神障碍

(4) 颅内肿瘤伴发精神障碍

(5) 脑变性伴发精神障碍

(6) 癫痫性精神障碍

（7）其他

躯体疾病伴发精神障碍

（1）感染伴发精神障碍

（2）内脏疾病伴发精神障碍

（3）内分泌疾病伴发精神障碍

（4）代谢疾病伴发精神障碍

（5）其他

中毒所致精神障碍及药物、酒精依赖

（1）药源性精神障碍

（2）药物依赖

（3）酒精性精神障碍

（4）酒精依赖

（5）一氧化碳中毒性精神障碍

（6）农药中毒性精神障碍

（7）其他物质所致精神障碍

精神分裂症

（1）单纯型

（2）青春型

（3）紧张型

（4）偏执型

（5）残留型

（6）衰退型

（7）未定型

（8）其他

情感性精神障碍

（1）躁狂抑郁症

（2）更年期忧郁症

（3）其他

偏执性精神病

(1) 偏执狂

(2) 偏执状态

(3) 感应性精神病

(4) 其他

反应性精神障碍

其他精神病

神经症

(1) 焦虑症

(2) 癔症

(3) 恐怖症

(4) 抑郁性神经症

(5) 神经衰弱

(6) 疑病症

(7) 强迫症

(8) 其他

心理因素所致生理功能障碍

人格障碍

性心理障碍

精神发育迟缓

儿童精神障碍

第二节 遗传学与精神疾病

医学科学的中心任务，就是探索各种疾病的病因和发病机理，为根治疾病和预防疾病提供有力措施。从广义讲，多数疾病的发生均是遗传和环境相互作用的结果。对于精神疾病来说，近代研究表明遗传因素起了重要作用，因而遗传学与精

神疾病有着密切联系。

一、基因、染色体和 DNA 分析

遗传学(genetics)是专门研究生物的遗传和变异的科学，其中医学遗传学（medical genetics）是遗传学的一个分支，着重于人类遗传性疾病的研究。近代研究表明生物的一切特性都是基因和环境相互作用的产物，基因起主导作用。分子生物学研究又证实了基因（gene）的实体是 DNA，在 DNA 链上有特定遗传信息的核苷酸序列就是基因。

由DNA、非组蛋白和组蛋白组成的染色体(chromosome)，是遗传信息单位，也是基因的载体。人类有 46 条染色体，共 23 对，其中 22 对为常染色体，1 对为性染色体。当基因发生突变，或染色体畸变时都会导致人类表型性状的变异，这就是遗传性疾病发生的根本原因。近年来，分子遗传学进展甚快，尤其是重组 DNA 技术的应用，目前对某些遗传病已经能直接在 DNA 水平上检测疾病基因的缺陷，即所谓 DNA 分析，或称基因诊断。

由于遗传科学的迅速发展，进入分子遗传学时代的今天为精神疾病的遗传研究创造了良好的条件，近 70 多年来已积累了大量有关精神疾病的遗传资料，预期将会为病因探索作出更大贡献。

二、精神疾病遗传研究的重要性

遗传因素在精神疾病的病因中具有重要地位，开展遗传学研究的重要性是十分明确的，大致可归纳如下几点。

在生命科学中占有重要地位　精神疾病遗传学不仅是医

学遗传学的重要组成部分，而且也是人类行为遗传学（human behaviour genetics）的基本组成内容。它的研究将涉及遗传和环境对人脑结构和功能怎样发生影响，人类的心理活动的机理是什么，以及对导致智能缺陷、行为异常、精神障碍等高级神经活动的本质的揭示。

有助于病因的探索 通过经典的双生儿、寄养子及家系调查等方法的研究，已充分论证遗传因素在精神疾病发生中的重要作用，尤其是分子遗传学的进展、DNA 分析技术应用于精神疾病的研究，可为病因探索开拓新的途径。近期国外研究已阐明美国 Amish 群体的情感性精神病的易患基因在人类 11 号染色体短臂上，家族遗传性老年性痴呆的疾病基因可能在 21 号染色体上。因此，分子遗传学的新技术也许会对精神疾病的病因阐明作出重大贡献。

关于人类的未来 遗传因素具有明显效应，造成精神病患者的亲属中发病率甚高，严重影响着子孙后代的躯体和精神健康，加之群体中患者数目的不断增加，对人类健康危害极大，所以精神疾病的遗传研究与优生、优育工作有着密切的联系，从长远看，是一件关系到人类未来的大事。

第三节　国外精神病遗传学研究的回顾

精神病遗传学是医学遗传学的分支之一，它的发展已有 130 年历史。由于这一学科经常受到各方面的干扰，往往从一个极端到另一个极端，它经历了一条曲折而特殊的路程。

从精神病遗传学的发展史看，这门学科首创于法国精神病学家 Morel，BA，从 1850 年起在其著作中早已有遗传方面的见解。到 1857 年，他在家系调查的基础上，发表《人类的

体质、智能和道德的退化》的著名论著，从而形成"遗传-退化"的理论体系。其基本观点认为精神疾病是一种退化现象，导致退化的原因是遗传的缺陷，人类的退化可以表现为躯体的发育异常，也可以表现为智能的缺陷和道德的发育不全。基于退化理论，Morel 首次提出早发性痴呆的概念。

Morel 的观点在当时有巨大的影响，对精神病遗传研究作出很大贡献。然而，也给精神病患者的预后带来悲观的论调，因为遗传退化是一种自然现象，也是一种不可抗拒的自然规律，意味着此病是不会痊愈的。这种不正确的退化概念也造成一定的不良后果。

对遗传退化论首先持怀疑态度的是德国精神病学家 Kraepelin, E。他虽然也证实患者的家系中经常有精神异常病例出现，但是发现精神正常人的家系中同样也可有人格异常的个体。Jost(1896)和 Diem(1905) 在研究正常人的亲族中患病的情况时，也观察到精神疾病者的人数有所增加。但是 Jost 和 Diem 的工作由于统计分析方法上的错误，使研究结果不可靠。

当 1900 年孟德尔的遗传法则重新被发现后，许多学者企图论证孟德尔遗传规律适用于精神疾病。最著名的研究结果是 1913 年 Lundorg 确定瑞典农村群体中肌阵挛性癫痫为单基因隐性遗传。对于精神病，首先由 Rüdin(1916) 收集大样本的精神分裂症的先证者作家系分析，结果表明精神分裂症不是单基因隐性遗传，可能为双座位的显性遗传，但没有被以后的研究所证实。以 Rüdin, Luxenburger 和 Schulz 为首的德国慕尼黑精神病学派，在其后 20 多年中的精神病遗传学研究中占有重要地位。除了 Rüdin 1916 年的工作外，1928 年 Luxenburger 首先报告精神病的双生儿研究，开始采用同病一致率的比较方法，并论证遗传因素在发病中的重要性。在

1920—1930 年期间，许多精神病学家均在慕尼黑学院进行过研究，其中包括英国的 Slater，瑞典的 Sjören, T 和 Essen-Möller 等，以后他们均成为自己国家的精神病遗传研究的创建者。

在此期间，Luxenburger 在双生儿研究的基础上，提出外显率的重要概念，他发现精神分裂症的同卵双生儿可以有一个双生成员不患病，认为是环境效应造成了非同病一致，这种环境效应称为疾病基因的“外环境”。另外，在研究双亲均为分裂症的子女中，如果假设疾病属特异性隐性基因，按理子女应百分之百患病，事实上并非如此，因而认为这是疾病基因的“内环境”所致。对这种“内环境”的效应可以进行估计，当同卵双生的同病一致率为 60%，双亲患分裂症的子女的患病风险为 45%，则内环境(非特异性基因)效应为 60 — 45%等于15%。

由此可见当时已清楚疾病发生与 3 个要素(疾病基因、内环境和外环境)有关。这一观点对以后由 Kretschmer 提出和 Bleuler 进一步论证的“精神和智能的遗传素质”观点的形成有很大影响，后者认为由多因子决定的精神和智能素质是发生精神病的原因。但是，这些重要发现在 1940—1950 年期间没有得到充分认识和进一步发展，在 40 年代初德国纳粹分子已使医学遗传学和优生学走上歧途。然而，这些早期观点与现代的精神病的多基因遗传学说恰恰是相吻合的，很值得重新对其作出评价。

在 1940—1950 年间，苏联和美国精神病学术界中的许多人持反遗传学的态度，他们认为人类间差异仅仅是环境不同所致，所有人在出世时都是一样的，认为遗传学研究毫无用处。到了 50 年代初，美国精神病学发生了很大变化，当时 Kall-mann, F 进入纽约的国立精神病研究所并获得优越的工作条

件，由于 Kallmann 在精神病的家系调查和双生儿研究上作出巨大贡献，使美国精神病学术界由反对遗传研究而发展成为世界的研究中心。与此同时，英国、瑞士，斯堪的纳维亚半岛和日本等地的精神病遗传学也有很大发展，德国反而停滞不前。

自 60 年代以来，精神病遗传学发展甚快，1966 年 Rarlsson 和 Heston 分别开展精神分裂症的寄养子的研究。1968 和 1975 年，美国 Kety 在丹麦进一步发展寄养子研究工作，1974 年 Wender 又创立交叉寄养研究法。继后免疫遗传和生化标志的工作也相应开展，著名的有 1974 年 Cazzullo 等开始的 HLA 抗原关联分析；1972 年 Murphy 开始的血小板单胺氧化酶的分析。在细胞遗传学研究方面，1958 年 Lasersohn 首先进行分裂症患者的性染色质观察；1963 年 Raphael 开始对分裂症患者作染色体核型分析。另外，1976 年 Johnstone 首用 CT 技术研究分裂症，1982 年 Reveley 将 CT 技术与双生儿法结合起来研究分裂症的病因。

精神病遗传方式的探讨也是一个活跃的研究领域，对于分裂症，1953 年 Kallmann 提出单基因隐性遗传，Slater-Böök(1965)提出不完全显性遗传，Gottesman(1967) 提出多基因遗传。在情感性精神病方面，1979 年 Mendlewicz 应用疾病与色盲性状的连锁分析，论证双相情感性精神病为 X 连锁显性遗传。近年来由于医学数学遗传技术的发展，Metthysse 和 Kidd(1976) 对分裂症又提出了单个主要基因和多基因的混合遗传模式。然而，至今人们对精神病的遗传方式尚未作最后定论。无数事实表明，由于精神疾病的分类缺乏生物学研究工作的基础，因而导致精神疾病的遗传学研究方面的高度的异质性，给精神疾病的遗传方式的研究带来不少困难。

最近，由于分子遗传学迅速发展，DNA 重组技术的应

用，促使精神病遗传学研究进入新的时期。1987年美国的Egeland，J等报道，应用DNA分析技术证实美国Amish群体中双相情感性精神病的易患基因是定位于人类11号染色体的短臂上，易患基因与11号染色体上胰岛素(INS)基因和癌基因Ha-ras-1紧密连锁。这是令人十分鼓舞的重大进展，标志着精神病遗传学研究进入了新的时代。

如上所述，精神病遗传研究的发展史可归纳为：早期起始于法国，中期发展在德国，现代领先的是美国。

第四节 国内精神疾病遗传研究的回顾

国内的有关研究工作是在新中国建立以后才开始的。1964年由纪明等和杜荣玉等在同一期中华神经精神科杂志上发表了"上海地区精神分裂症患者1 196例的遗传生物学调查研究"和"一个精神分裂症患者的家系调查"的论文，提出精神分裂症发病具有明显的遗传效应。在此之前，夏镇夷和陶国泰于1957年也在同一期精神科杂志上各自报告的精神病的临床资料中提及遗传因素的问题，他们认为42%的儿童分裂症具有家族史和1/5的分裂症患者发病与遗传因子有关。与此同时，娄焕明在东北地区开展精神分裂症的双生儿研究，初步建立卵性诊断和同病一致率的分析方法。有关实验室工作方面，在上海精神病防治院党委、粟宗华院长和夏镇夷教授的领导和支持下，江三多首先于1965年在上海建立精神病的遗传研究实验室，开展精神分裂症患者的性染色质和淋巴细胞培养作染色体的核型分析。

60年代正当国内精神病遗传研究如雨后春笋般萌发成长时，由于众所周知的原因，精神科像其他学科一样受到严重

的破坏。科学的孟德尔遗传学说和摩尔根的基因论在精神科领域中同样受到批判，甚至出现脱离辩证唯物论和缺乏科学知识的“精神病是思想病”，是“私字病”的荒谬观点，造成临床和科研工作的严重灾难并整整停滞了十多年。直至 1979 年科学的春天来到，在湖南长沙召开中国遗传学会全国第一届人类及医学遗传学学术会议，标志着我国医学遗传学从此获得新生，精神病遗传研究重新得到人们的关注。在会议上由我国精神病遗传学家娄焕明教授的倡导和组织下，以中山医科大学刘焯霖教授、天津医学院许德新主任和笔者等 4 人成立中国遗传学会神经精神病遗传研究协作组。此后，在全国协作组的领导下，于 1981 年 8 月在江西庐山由娄焕明教授主持召集全国 23 省市的 98 名代表参加了第一届神经精神病遗传学学术会议。会议收到的论文为神经科 67 篇，精神科 75 篇。从此，打开神经精神科中“遗传是形而上学”的禁区，总结和动员广大医务工作者投入遗传学研究。从此队伍不断得到壮大，实验室在各地相继建立，遗传咨询门诊开放服务。仅在 1981—1984 年间就发表有关精神分裂症遗传研究的论文 54 篇，研究内容也比较广泛，涉及细胞遗传、免疫遗传、生化遗传、遗传流行病学和家系调查等。

3 年后，于 1985 年 9 月在山东青岛由夏镇夷教授和笔者共同主持召开第二届神经精神病遗传学术会议，来自全国 25 个省市的代表 135 人，收到论文 193 篇，其中神经科 131 篇，精神科 62 篇。这次会后，经中国遗传学会批准将协作组改为学组，并成立许多课题的协作研究组，出版了“精神科遗传研究通讯”，大大促进了全国研究工作的进展。

1979年至今已在杂志上公开发表有关精神疾病遗传研究的论文 100 余篇，涉及的病种不再限于精神分裂症，并扩展到情感性精神病、神经症和性变态等。研究方法除了双生儿法、

寄养子法和家系法外；还应用了遗传流行病学、连锁分析、关联分析和细胞遗传等多种研究手段，从而出现了新的局面。

回顾我国精神病遗传学的发展过程是曲折的，瞻望未来前途是光明的。在学科发展过程中，值得我们永远怀念的是哈尔滨医科大学娄焕明教授（已故），他不仅为东北三省，而且为全国的精神病遗传学的发展作出了卓越的贡献，他用毕生的精力，在艰难的工作条件下始终重视研究工作，并且发动、组织和领导了全国各地的研究工作，为全国举办多期讲习班，讲授医学遗传学知识，并与赵亚忠教授合作翻译出版 Slater 的《精神病遗传学》（The Genetics of Mentel Disorders），为我国精神科工作者传授和普及遗传学基础理论及其研究方法。我国精神病遗传学有今日之发展，与他的不懈努力是分不开的，娄焕明教授堪称我国精神病遗传学的先驱和开拓者。

（江三多）

第二章　精神分裂症

精神分裂症 (schizophrenia) 简称分裂症，旧称早发痴呆 (dementia praecox)，是最常见的一种精神疾病。本病的病因未明，好发于青年期，男女两性发病数相似，而且病程迁延，进展缓慢，若不经及时和合理的治疗，有发展为衰退的可能，是严重危害人类精神健康的主要疾病。

早在 1856 年法国医生 Morel 首先描述了一个少年期发病，以后进入衰退的病例，并建议称为“早发痴呆”。以后，Kahlbaum(1868)描述了紧张症 (catatonia) 的病例，Hecker (1870)报告青春期痴呆(hebephrenia)的病例，当时认为是不同的疾病。直至 1899 年德国医生 Kraepelin 在长期临床观察的基础上，指出上述不同描述并非独立的疾病，首先给予归并，并对本症作了疾病单元的描述，称为早发痴呆。到了 1911 年瑞士精神病学家 Bleuler, E 对本症进行细致的临床研究，指出情感、联想和意志障碍是本症的主要症状，集中于一点是各种精神功能的分裂，故提出“精神分裂”的概念。由此建议命名为精神分裂症，替代早发痴呆。这一名称至今被全世界广泛接受。

精神分裂症的病因和发病机理不清楚，多数学者认为遗传因素在发病上有重要作用。心理和环境因素参与了疾病的发生，但不是主要原因。发病机理可能是代谢障碍，由于脑代谢的复杂性，至今尚无突破性的进展。常见有甲基转移，多巴胺、狂乱素 (taraxein)、色氨酸代谢障碍，内啡肽等假说。因此，在作遗传病病因学的论述之前，先对本症的临床特征、疾

病分型加以阐明。

第一节 临床症状与疾病分型

精神分裂症目前尚缺乏特殊的体征和肯定的实验室检查得出的改变，仍然以临床症状作为诊断的基础。Bleuler 对本症的症状归纳为基本症状和附加症状两大类，前者可显现于任何患者和疾病的任何阶段，这些症状往往不易被人察觉；后者仅见于部分患者和疾病的某一阶段，但较突出，也易引起注意。徐韬圆(1982)对本症的临床特征曾作了描述。

一、临 床 症 状

基本症状

1. *思维障碍* 是本症最主要的特征性症状。病人可以出现对词义的曲解和错用；也可以出现词义的转用，患者只根据词的表面意义而不结合环境去理解；还有把两个或几个字缩合而构成一个新词，即所谓创新词。

联想散漫也是重要症状，患者在谈话和文章中，把缺乏有机联系的前后概念联系起来而不知所云。此外，还有联想中断，即患者的联想过程在没有外界影响下突然中断，以及思维云集、思维插入、思维被夺、思维播散均是本症思维障碍的表现。另外，在无智能障碍情况下的抽象能力障碍也是本症常见的症状。

2. *情感障碍* 主要是情感活动范围的狭窄，表现为情感反应与思维内容不协调，与所处环境不协调，严重者可达到情感淡漠的程度。

3. *矛盾症状*（ambivalence） 矛盾症状是指病人的精神

活动同时出现两种相反的倾向，几乎所有精神分裂症患者都有这种症状，可以轻重不同，虽然轻者也可见于正常人，但严重的矛盾症状是精神分裂症的特征性症状。

4. 内向性（autism） 精神分裂症患者常常生活在幻想的内心世界中，完全脱离现实，以幻想代替一切，对周围现实生活可以置之不顾，整日沉缅于幻想的小天地中。

附加症状

1. 幻觉 也是常见的症状之一，以听幻觉为主，也可见触、嗅、味和视等幻觉，此外功能性幻觉、假性幻觉及性幻觉均多见。本症的幻觉具以下特征，即多数在意识清晰情况下出现；病人相信幻觉的现实性，即使在幻觉的感受模糊时，患者也作出肯定的反应。

2. 妄想 也是本症常见的症状，妄想内容多种多样，有的内容在现实生活中可以发生，但对患者本身是不可能存在，有的根本无现实意义。以被害、钟情、疑病、夸大、嫉妒、妄想为多见。妄想和幻觉常可相互影响和相互加重。此外牵连观念、被控制感、被洞悉感也是本症的特征性症状。

3. 行为障碍 患者的活动减少，缺乏主动性，退缩、行为懒散，对社交、工作和学习无所要求，生活被动、终日卧床或呆坐，甚至出现刻板的行为和姿势，导致患者日益孤僻离群，脱离现实，这些行为障碍均是本症的常见症状。

二、疾病的临床分型

本症在病程的某个阶段可以表现出某种症状群，根据症状群的不同，可划分为不同类型，通常分为4个亚型。

单纯型 发病于青少年期，起病缓慢，早期症状类似神经症，表现为易疲劳、失眠、工作和学习效率下降等，故不易被人

察觉，常被误认为思想和性格问题，往往到病情严重时才被发现而请医生诊治。主要临床表现为兴趣及活动逐渐减退，生活疏懒，学习成绩和工作能力下降，孤僻、被动，以及行为退缩日益加重，情感淡漠，思维贫乏逐渐明显，但妄想、幻觉较少见。本症不多见，预后较差。

青春型 大多发病于青春期，起病较急，病情发展较快。主要症状为联想散漫，并伴有各种幻觉及行为紊乱，其思维内容离奇，情感反常，表情做作，行为幼稚，常有兴奋冲动行为及本能意向亢进，所以精神症状丰富易变。有的患病呈周期性发作，有的患者病程进展甚快进人衰退状态。一般说本型及时治疗，效果较好。

紧张型 近年来此型大为减少，也是发病于青年期，起病较快，常以木僵状态多见。主要临床表现为紧张性兴奋和紧张性木僵，交替发作。紧张性兴奋时患者出现冲动行为，如卧床不动的病人，可突然起床，砸坏东西，伤害别人后仍旧躺下；紧张性木僵时，患者从动作缓慢，少语缄默，直至固定于某姿势，出现不语、不动、不食、表情呆板、对环境无反应。严重的木僵者为僵住，蜡样屈曲。此型可自行缓解，治疗效果较其他类型好。

偏执型 又称妄想型，是最常见的类型。发病多见于中青年，起病较缓慢，病初表现敏感多疑，感到一些环境异样，然后逐渐产生牵连观念，发展成妄想，并有泛化趋势，妄想内容日益脱离现实。多数患者常伴有与妄想内容相应的幻觉。幻觉和妄想常支配患者的行为和情感，故有时出现自伤与伤人行为。个别患者也可以原发性妄想的形式突然起病。病程发展较其他类型缓慢，人格损害较不明显，患者尚能在一定时间内维持日常生活和工作。少数患者也可自行缓解。治疗效果较好。

除了上述 4 种亚型外，临床上还有相当一部分患者同时

存在各型的部分症状或难以分型，这类患者可称为混合型或未定型。

此外《中华医学会精神疾病分类(1984)》将精神分裂症分为8个亚型：①单纯型。②青春型。③紧张型。④偏执型。⑤残留型。⑥衰退型。⑦未定型。⑧其他。

中华医学会公布的本症的诊断标准(1984)规定，必须具备下列4条标准方可诊断。

1. *症状学标准* 确定无疑至少具有下述症状中两项者，才算符合此条标准。如症状可疑存在，或虽然存在，但不典型，则至少具有下述3项者，才算符合本条标准：①联想障碍。②妄想。③情感障碍。④幻听。⑤行为障碍。⑥被控制体验。⑦内心被揭露感，或思维播散。⑧思维插入，或思维被夺，或思维中断。

2. *严重程度标准* 疾病的严重程度须符合以下3点：①与现实不能保持恰当的接触，或者不能客观地评价环境事物。②社会适应能力下降(包括社交、日常生活、工作和学习)。③自知力不全或丧失。

3. *病程标准* 全部病程至少三个月以上，其中包括"精神病期"至少一个月，才算符合此条标准。"精神病期"指符合症状学标准及严重程度标准这二条者。在此以前不符前二条标准的精神障碍期，称为"前驱期"，只有"前驱期"，不论多长，不能确定为精神分裂症。

4. *排除标准* ①情感性精神障碍。②脑器质性精神障碍。③躯体疾病伴发精神障碍。④反应性精神障碍。⑤偏执性精神病。⑥分裂情感性精神病［参阅中华医学会1984年10月修订《精神分裂症临床工作诊断标准》］。

第二节 遗传流行病学的调查

遗传流行病学是遗传学、医学临床学和流行病学相结合的一门边缘学科，它对于较为复杂的遗传病的病因分析可起很大作用，是近代医学遗传学研究中的有效方法之一。现从精神分裂症的群体患病率、亲属的患病率、性别、年龄与患病率，以及亲子对、同胞对的分析等方面加以论述。

一、群体发病率和患病率

发病率 (incidence) 和患病率 (prevalence) 在流行病学中是严格区分的，发病率是指每单位群体中每年新发生的病例个数；患病率是指单位群体中现存病例个数。但是遗传学对发病率和患病率不加严格区分，往往文献中所提及的发病率相当于流行病学中的患病率。

一般群体中精神分裂症的患病率和发病率，在国外通常认为是 0.36—0.85%和 0.045—0.15%。Zerbin-Rüdin(1967)综合不同国家的精神分裂症的患病率如表 2-1，Jablensky

表 2-1 不同国家和地区的精神分裂症患病率(自 Zerbin-Rüdin, 1967)

年 份	国家和地区	平均患病率(%)	范围(%)
1928—1950	德 国	0.42	0.35—1.40
1929—1962	瑞 士	2.38	0.98—2.40
1938—1951	丹 麦	0.69	0.47—0.90
1935—1956	瑞 典	1.25	0.68—2.85
1942	芬 兰	0.91	
1953	中国台湾	0.59	
1964	冰 岛	0.73	

(1982)和Babigian(1980)综合不同国家和地区的精神分裂症的发病率如表 2-2。

表 2-2 不同国家和地区的精神分裂症的发病率
(自 Jablensky, 1982, Babigian, 1980)

作者	年份	地区	群体大小($\times 10^4$)	发病率(‰)	调查的年龄范围(岁)
Hollingshead 和 Redlich	1950	美国 Haven 市	17.4	0.30	15 及以上
Jaco	1951—1952	美国得克萨斯州	546.4	0.35	15 及以上
Dunham	1958	美国底特律市的高发区	3.8	1.20	15 及以上
		美国底特律市的低发区	5.4	0.45	15 及以上
Pollack 等	1960	美国东南部的马里兰州	310.1	0.63	15 及以上
		美国路易斯安那州	325.7	0.57	15 及以上
Warthen 等	1963	美国东南部的马里兰州	322.7	0.50	各种年龄
Walsh	1969	爱尔兰都柏林	72.0	0.52	10 岁及以上
Babigian	1970	美国纽约	71.2	0.94	15 及以上
Takahashi 等	1979—1980	日本长崎	26.5	0.20	15—54

国内研究表明精神分裂症的发病率和患病率均比国外资料为低。上海地区患病率 4.60‰,从 1964—1978 年的发病率的范围在 0.14—0.28‰(柳介丘等,1980); 四川地区患病率为 5.16‰, 发病率为 0.35‰ (刘协和等, 1980); 北京市患病率 1.82‰(北医精神病教研组, 1980); 南京市患病率 1.88‰(南京神经精神病院,1980);湖南省长沙、衡阳二市患病率 0.84‰ (杨德森等, 1980); 山东省青岛市患病率 1.56‰, 发病率为 0.1‰(马世佩,1980)。

最近国内六大行政区、12 地区抽样调查的精神病流行病学资料已经公布,在 15 岁及以上的 38 136 人口中,精神分裂症患者 217 例,患病率 5.69‰,其中现患病人数 181 例, 时点患病率 4.75‰, 它们 95% 置信限区间分别为 4.94—6.44‰

和 4.06—5.44‰。按地区分析，12 地区精神分裂症的患病率分布如表 2-3（陈昌惠等，1986）。

表 2-3　12 个地区精神分裂症的患病率(自陈昌惠等，1986)[1]

	湖南	新疆	上海	辽宁	北京[2]	北京[3]	广州
总患病率	10.23	8.18	6.61	6.42	5.89	5.71	5.70
时点患病率	8.91	6.72	4.29	4.50	5.27	4.70	5.40
城市时点患病率	10.15	4.59	5.56	4.95	9.04	5.79	6.95
农村时点患病率	7.73	8.92	2.84	4.00	1.28	3.51	4.00

	南京	四川	兰州	大庆	吉林	共计
总患病率	5.21	5.12	3.66	3.51	2.25	5.69
时点患病率	4.90	4.44	2.74	2.92	2.25	4.75
城市时点患病率	7.66	9.12	3.30	4.14	1.95	6.07
农村时点患病率	1.91	0	2.27	1.74	2.55	3.42

1）患病率以 1 000 人为底数。2）北京安定医院。3）北京医科大学附属医院。

由表可见，湖南的患病率最高，吉林省最低，上海、北京、广州等处于中间。

二、性别、年龄与发病率

个体的性别和年龄与精神分裂症的发病率有一定关系。Nakane （1985）报告日本长崎从 1979—1980 年二年中发现 107 例符合 ICD-9 诊断标准的精神分裂症患者，其发病率为 0.20‰。按不同性别的患者首次发病的月份分布如表 2-4，按患者的不同性别和年龄的发病率分布如表 2-5。

由两份表的结果可知，在长崎市精神分裂症好发于年初和年末。从年龄组看，好发于青年期的 15—29 岁。在性别上

表 2-4　不同性别患者首次发病的月份分布

月份	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合计
男	5	5	10	6	2	4	5	5	2	5	4	8	61
女	4	4	1	4	6	3	1	2	6	8	5	2	46
合计	9	9	11	10	8	7	6	7	8	13	9	10	107

表 2-5　日本长崎市精神分裂症发病率在性别和年龄组中的分布

（每 10 000 人群体）

性别	年　龄　（岁）								
	15—19	20—	25—	30—	35—	40—	45—	50—54	合计
男	6.3	3.9	4.0	1.7	1.1	1.1	0	0	2.4
女	2.6	4.4	1.9	1.0	0.9	1.0	0.3	0.3	1.6
男/女	2.4	0.9	2.1	1.7	1.2	1.1	—	—	1.5
合计	4.4	4.2	2.9	1.3	1.0	1.0	0.2	0.2	2.0

也有差异，青年期男性发病率大于女性，但随着年龄增长，男性发病率降低，女性发病率反而高于男性。

国内柳介丘(1980)也作了调查，以 1975—1978 年间男女发病率与年龄组关系列于表 2-6 中。

表 2-6　上海市精神分裂症发病率在性别和年龄组中的分布

（每 10 000 人的群体）

性别	年　龄　（岁）												
	0—	0.5—	1.0—	15—	20—	25—	30—	35—	40—	45—	50—	55—	60—
男	0	0	0.2	2.4	9.0	5.8	3.1	1.4	0.7	0.8	1.2	0.5	0.8
女	0	0	0.4	3.1	12.6	4.2	3.9	2.6	1.8	4.5	2.4	2.8	1.4

表 2-6 表明女性发病率在不同年龄组中均大于男性，从发展趋势上看，随年龄增长，女性发病率有回升趋势，高于男性。在发病年龄上，于 15—岁组开始上升，20—岁组最高，

25一岁组就显著下降。

有关12地区流行病调查报告的患病率和性别关系，陈昌惠等(1986)也指出女性精神分裂症的患病率为7.07‰，较男性总患病率4.33‰为高。

三、患病先证者的亲属患病率

精神分裂症患者的亲属中精神病的患病率是较高的。这一现象为国内外所公认，最近陈昌惠等(1986)国内12地区调查也表明精神分裂症的一级和二级亲属中有精神病、精神发育迟缓、人格异常、癫痫、酒瘾及自杀者占34.6%。患病先证者的亲属中患病率的增高是支持遗传病因学的重要论证。

家族遗传史调查 国内近30年来，共有13篇材料报道了精神分裂症的家族遗传史，具有精神病家族遗传史的分裂症患者的比例分别为：22.3%(陶国泰等，1957)；22.8%(夏镇夷，1958)；38.3%(张继志，1964)；29.9%(朱锡熙，1978)；23.3%(马振刚，1979)；24.7%(江三多等，1979)；29.3%(刘协和，1980)；29.4%(张广岐，1980)；27.9%(王秀姿，1982)；33.0%(赵贵芳，1982)；26.8%(雷声，1983)；40.5%(张玉河，1985)；34.6%(陈昌惠等，1986)。将13份资料合并，在12 203例精神分裂症患者中具家族遗传史的为3 279例，占26.87%，几乎1/4以上本症患者有精神病遗传史。

亲属的患病率 自从1911年Bleuler提出精神分裂症一词后，于1916年Rüdin在慕尼黑就开展精神分裂症的家系调查，研究了正常双亲的分裂症患者的同胞患分裂症占4.48%，双亲之一为分裂症，则同胞患病率为6.18%，如果双亲均是精神病或嗜酒者，则同胞患分裂症可高达22.72%。Rüdin的研究结果列于表2-7中。

表 2-7 Rüdin (1916) 的精神分裂症家系调查结果(%)

双亲健康状况	同胞组的数目	精神分裂症同胞的患病率	
		精神分裂症	其他精神病
非精神分裂症	701	4.48	4.12
双亲之一患精神分裂症	34	6.18	10.30
双亲之一患精神病（非精神分裂症）	133	8.21	8.21
双亲之一是嗜酒者（非精神病）	109	7.80	5.20
双亲均患精神病或嗜酒者	10	22.72	—

此后 Schulz (1932), Kallmann (1938), Hallgren 等(1959)均开展家系调查，他们的部分研究结果列于表 2-8 中。

表 2-8 按 Kraepelin 的分型标准研究精神分裂症先证者的同胞和子女患病率(%)[1)]

作　　者		青春型	紧张型	妄想型	其他型[1)]	所有各型
Kallmann (1938)	同胞	12.6	13.4	8.9	9.5	11.5
(1087 先证者)	子女	20.7	21.6	10.4	11.6	16.4
Hallgren 和 Sjögren (1959) (247 先证者)	同胞	7.0	8.5	4.7	2.3	7.0

1) 其他型中 Kallmann 指单纯型，Hallgren 指未定型。

从此之后，近 70 多年来国内外开展了大量家系调查工作，均表明精神分裂症患者的亲属同患分裂症的患病率大大高于普通群体的患病率，而且亲缘关系越近，患病率越高，有关结果列于表 2-9。

四、符合 DSM-III 精神分裂症标准的患者家系研究

80 年代初，美国《精神疾病诊断和统计手册》(Diagnostic

表 2-9 精神分裂症患者的亲属患病风险(%)

患病先证者的亲属	国外资料(自 Zerbin-Rüdin, 1972)		国内资料(患病风险)		
	风险(%)	校正后风险($\bar{X}\pm SD$)	纪明(1964)	郈培桂(1981)	张玉河(1985)
父母	5—10	6.3±0.3	3.32	5.8	6.6
子女	9—16	13.7±1.0	—	—	2.2—2.8
同胞	8—14	10.4±0.3	3.01	4.2	4.3—5.1
双亲均是分裂症的子女	40—68	—	—	—	—
双亲之一分裂症的子女	—	—	28.43	—	—
半同胞	1—7	3.5±1.7	—	—	—
孙子(女)	2—8	3.5±0.7	—	—	0.9
堂(表)兄弟姐妹	2—6	3.5±0.4	0.62	1.0	—
侄子(女)、外甥(女)	1—4	2.6±0.3	—	—	0.6
叔伯姑舅姨	2—7	3.6±0.3	1.35	0.7	1.2—2.4
(外)祖父母	1—2	1.6±0.3	1.27	2.0—4.0	1.1—1.8
一般群体	0.85	—	—	0.21	0.238

and Statistical Manual of Mental Disorders, 简称 DSM)第三版 (DSM-III) 问世,对分裂症的诊断标准作了较严格的规定。Pope(1982)首先调查了符合 DSM-III 诊断标准的 39 例精神分裂症,其一级亲属有 199 人,但未发现一例符合 DSM-III 标准的精神分裂症患者,仅在家属中有二例是情感性疾病患者。这一研究对精神分裂症有家族遗传倾向的传统观念提出挑战,提示采用严格的诊断标准也许使我们发现精神分裂症的发病因素中,遗传因素不起作用,或只起很小作用。

Pope(1982)及 Abrams(1983) 的工作引起精神病学界的极大关注,许多学者开始用严格的诊断标准来调查分裂症患者的亲属发病率,企图论证精神分裂症是否有遗传倾向和诊断标准的严和宽与遗传学研究结果的关系。

1985 年 Tsuang 等发表了一篇很有价值的论文。他们首

先以 DSM-III 标准来诊断精神分裂症,样本较大,直接检查率也高,并设有对照组,统计了与精神分裂症有关系的精神分裂症谱群。现将 Tsuang 等的工作介绍如下。他们先从 1934—1944 年住人 Iowa 大学精神病医院的 3 800 病人中挑选 510 例临床上诊断为精神分裂症的患者,进一步用 DSM-III 标准来判断,有 332 例是符合的,另取 318 例无精神病的外科患者为对照。患病组和对照组的一级亲属的情况如表 2-10。

表 2-10 符合 DSM-III 精神分裂症和对照组一级亲属的情况

	精神分裂症的	对照组的
	一级亲属	
18 岁及以上的样本数(N)	1 779	2 238
可追踪的样本数(占N的%)	1 655(93.0)	1 982(88.6)
死亡人数(占可追踪数的%)	757(45.7)	704(35.5)
死亡者有无医院病史记载		
有	55	13
无	702	691
尚存活的人数(占可追踪数的%)	898(54.3)	1 278(64.5)
拒绝接触(占存活数的%)	230(25.6)	235(18.4)
愿意会面(占存活数的%)	668(74.4)	1 043(81.6)
接触时平均年龄±SE	59.6±13.6	49.5±16.9

由表 2-10 可见,这项研究的样本较大,精神分裂症组的一级亲属中愿意会面随访有 668 人,加上虽死亡尚有记载者 55 人,共有 723 人可供分析,直接检查率达到 74.4%,对照组也有 1 056 人可供分析,直接检查率也达到 81.6%。所以实验设计和方法较为理想,其亲属患病率的研究结果列于表 2-11。

由表可见,精神分裂症的 723 名一级亲属成员中患分裂症 26 例,占 3.6%,经年龄校正后患病风险为 3.7%;对照组的 1 056 名一级亲属成员中患分裂症 2 例,占 0.2%,经年龄校正后患病风险为 0.2%,二组之间有极显著性差异 ($P < 0.01$)。

表 2-11 DSM-III 诊断的精神分裂症和对照组的一级亲属中精神分裂症和情感性精神病的患病风险

按 DSM-III 标准的疾病	精神分裂症的一级亲族 (N = 723)			对照组的一级亲族 (N = 1056)		
	发病个数 (%)	年龄校正后样本数	患病风险 ±SE	发病个数 (%)	年龄校正后样本数	患病风险 ±SE
精神分裂症	26 (3.6%)	703.0	3.7±0.7	2 (0.2%)	931.0	0.2±0.2
情感性精神病	46 (6.4%)	642.0	7.2±1.0	59 (5.6%)	776.0	7.6±1.0
单相型	38 (5.3%)	629.0	6.0±1.0	56 (5.3%)	738.0	7.6±1.0
双相型	8 (1.1%)	670.0	1.2±0.4	3 (0.3%)	861.0	0.3±0.2
伴其他精神病症状	16 (2.2%)	642.0	2.5±0.6	8 (0.8%)	776.0	1.0±0.4
无其他精神病症状	30 (4.1%)	642.0	4.7±0.8	51 (4.8%)	776.0	6.6±0.9

而亲属中情感性精神病的患病风险分别为 7.2% 和7.6%，无统计学上差异。另外在伴有精神病症状的情感性精神病的风险上也有差异($P < 0.05$)，精神分裂症组为 2.5%，对照组为 1.0%。

Tsuang 等进一步比较了二组间在与精神分裂症有关系的疾病发生上的差异，如分裂情感性精神病、分裂样精神病、类偏狂性精神病，以及未定型精神病等的风险，结果列于表 2-12。

经比较表明，精神分裂症的一级亲属中患精神分裂症及与其有关的分裂样精神病、分裂情感性精神病、类偏狂性精神病、未定型精神病的风险均高于对照组，当所有疾病合并计算后，分裂症组一级亲属的风险为 7.8%，极显著地高于对照组(其风险为 7.2%)。

表 2-12 DSM-III 诊断精神分裂症的亲属中发生与精神分裂症有关的疾病风险与对照组的比较

按 DSM-III 标准的疾病（年龄校正采用方法）	精神分裂症的一级亲属（N = 723）			对照组的一级亲属（N = 1 056）		
	患病个数（%）	年龄校正后样本数	风险±SE	患病个数（%）	年龄校正后样本数	风险±SE
精神分裂症（Strömgren 法）	26（3.6%）	703.0	3.7±0.7**	2（0.2%）	931.0	0.2±0.2
分裂样精神病（Weinberg 法，15—39 岁）	1（0.1%）	691.0	0.1±0.1	0（0.0%）	900.0	0.0±0.0
分裂情感性精神病（Weinberg 法，15—59 岁）	8（1.1%）	559.0	1.4±0.5*	1（1.1%）	676.0	0.1±0.1
类偏狂性精神病（Strömgren 法）	5（0.7%）	538.0	0.9±0.4*	0（0.0%）	577.0	0.0±0.0
未定型精神病（Weinberg 法，15—59 岁）	14（1.9%）	559.0	2.5±0.7**	2（0.2%）	676.0	0.3±0.2
合计（Weinberg 法，15—39 岁）	54（7.5%）	691.0	7.8±1.0**	5（0.5%）	900.0	0.6±0.3

* $P<0.05$ ** $P<0.01$

国内俞俊洪等（1987）也开展了由 DSM-III 诊断的精神分裂症家系研究，用前瞻性方法调查 150 例分裂症的一级亲属 869 人，以 283 例正常人的一级亲属 1 708 人为对照，发现分裂症组有 17 例患病，患病率 2.8%，对照组有 7 例患病，患病率 0.58%。进一步分析一级亲属中父母、同胞和子女患病率，同样也是分裂症组高于对照组，结果分裂症组中为 2.7%（父母）、3.3%（同胞）和 0%（子女），对照组中为 0%（父母），1.3%（同胞）和 0%（子女），二组之间在统计学上均有显著性差异（$P < 0.001$），与 Tsuang 等的工作是一致的，支持遗传病因论。

因此，Tsuang 等和俞俊洪等的研究结果显然与 Pope 的结果不同，清楚表明精神分裂症发病因素中遗传效应并不随

诊断标准的严格而被否定，反而更有力地支持遗传病因，使人们坚信，精神分裂症的家族遗传倾向是不容怀疑的。

五、全同胞和半同胞分析

有共同的父亲和母亲的同胞称为全同胞（full sibs）；同父异母，或同母异父的同胞称为半同胞（half-sibs）。虽然全同胞的兄弟姐妹之间有 50% 基因应该相同。半同胞的兄弟姐妹间有 25%基因应该相同。精神病遗传学研究表明，精神分裂症患者的同胞患病率为 9.7%；当父母之一患分裂症时，患病先证者的同胞患病率为 17.2%（Slater，1968）。有关半同胞的分析，据 Rüdin（1916）报道为 0.6%，Kallmann（1938）报道为 7.6%。Kallmann 进一步分析半同胞的共同亲本患分裂症时，半同胞患分裂症的患病率为 24%，当共同亲本精神健康时，半同胞的患病率仅为 1.7%。

国内王胜海（1982）分析 24 对同患精神分裂症的同胞，结果表明在同一年内发病的有 9 对，占 37.5%；经症状相似的程度分析为相似者 13 对（54%），略相似者 5 对（21%），不相似者 6 对（25%）；在分型上比较，17 对均为青春型（70.8%），2 对均为妄想型（8.3%），5 对为一方患青春型，另一个患妄想型（20.9%），总的分型一致率为 79.1%。同胞对分析支持分裂症发病中可能为共同基因所制约。

Kety（1975）由患精神分裂症的寄养子角度分析半同胞的患病率。调查与患病寄养子有共同父亲的半同胞 63 人，患分裂症有 22.2%，有共同母亲的半同胞 41 人，患分裂症有 14.6%，证明遗传效应与双亲性别无关。当共同亲代患分裂症时，患病寄养子的 15 名半同胞中，有 34%患分裂症，当共同亲代健康时，在 39 名半同胞中仅有 3.6%患分裂症。34%

和3.6%之间有极显著性差异，支持遗传病因说。

六、亲子分析

精神分裂症患者的子女患同病的风险较高。一般说，父母一方有病，子女患病风险为15%，父母双方患病，子女患病风险为40%。国外有关的报道列于表2-13。

表2-13 精神分裂症患者的子女患病风险（自 Anthony, 1972）

父母精神健康状况	子女患精神分裂症的风险(%)	平均患病风险(%)
双亲之一患精神分裂症	Hoffmann (1921) 7—9.4 Oppler (1932) 9.7 Gengnagel (1933) 8.3 Kallmann (1946) 16.4 Bleuler (1967) 12.9 Strömgren (1954) 10—10.5 Heston (1968) 10.6	11.1
双亲之一患精神分裂症，另一是患非精神分裂症的精神疾病	Elsässer (1952) 精神分裂症＋躁郁症：31.2 分裂症＋未定型精神病：21.3	26.3
双亲均是精神分裂症患者	Kallmann (1946) 68 Schulz (1940) 41 Elsässer (1952) 39.2 Strömgren (1954) 30—40 Rosenthal (1966) 34.5	44.5

近年来对于双亲均患分裂症的子女患病风险仍有报道，Moskalenko（1972）为58%，Kringlen（1978）为29%和Modrzewska(1980)为28%。

国内研究主要分析父母一方有病的情况，尚无完整父母双方患病的资料，但是结果与国外资料是一致的。各种研究结果如下。纪明和许家驹(1964)为28.43%，查富树(1982)为

37.60%，邝培桂(1983)为24.38%，许家驹(1983)为29.80%。此外，从1982年开始，国内开展亲子二代同患分裂症的临床分析，即所谓亲子对的分析。邝培桂首先报道74对同患分裂症的亲子，发现两代中起病方式、疾病分型相同的占半数左右，而且发病年龄子代比亲代早8.6岁。以后许家驹(1983)报道50对亲子对的分析，观察到同病亲子在习惯、风度上仅50%是一致，而性格一致率高达80%，在临床表现和药物治疗效应方面，主导精神症状和病型的一致率达70%，治疗的疗法上，母-子的一致率为76.92%，父-子为63.63%。最近王毓璠(1985)仅以性别因素比较研究同患分裂症的亲子，在92对亲子中，发现性别因素(尤其是母亲)对两代的患病率、病程经过、临床表现有一定影响，性别几乎可修饰分裂症基因的表现型，同时在发病年龄上，子代比双亲的发病年龄提早14.5岁。

七、精神分裂症的遗传率

遗传率(heritability)是一个统计学概念，一般用百分率(%)来表示，它是就群体而言，决不是指某个个体。遗传率表明了在总变异中遗传因素所产生影响的程度。

遗传率基于多基因遗传基础上，可按Falconer阈值理论计算，具体公式为 $h^2=b/R$，其中 h^2 为遗传率，b为亲属对患者的回归系数，R为亲缘系数；或根据双生儿资料计算，对于单合子双生儿的 $h^2=r$，双合子双生儿的 $h^2=2r$，其中r为相关系数。

据国内外报告，精神分裂症的遗传率在70—80%左右，现将有关资料列于表2-14。

通过遗传流行病学的家系和双生子调研，所计算的精神分裂症的遗传率还是较高的，说明遗传效应显著存在，支持本

表2-14　精神分裂症的遗传率[1)]

作　　者	遗传率(%)	资料来源
家系资料		
娄焕明等(1979)	63.0	东北大庆市区资料
娄焕明等(1980)	75.7	沈阳市沈河区资料
娄焕明等(1980)	70.4	辽宁省铁岭地区资料
娄焕明等(1981)	79.4	东北精神病院住院病人资料
夏镇夷和江三多(1982)	70.0	儿童精神分裂症的资料
山东省精神病院(1984)	76.0	山东省长山列岛资料
张玉河(1985)	74.2	山东省资料
Gottesmann 和 Shields (1967)	70—80	—
双生儿资料		
Gottesmann 和Shields(1972)	92.0	单合子双生儿资料
(1973)	85.0	综合各作者的文献资料
方惠泰和夏镇夷(1982)	86.0*	单合子双生儿资料

1）笔者根据文献资料的数据计算的遗传率。

症病因的遗传学说。

第三节　双生儿研究

双生儿法与家系法均是医学遗传学研究的基本方法。精神病学研究工作中首先应用双生儿法的是 Luxenburger (1928)，此后 Rosanoff，Essen-Möller，Kallmann，Slater，井上及满田等为双生儿研究打下了基础，为精神分裂症的遗传病因论提供了大量的论证。现就双生儿法的基本原理、精神分裂症双生儿研究的早期和近期工作作一论述。

、双生儿法的理论基础

双生儿类型　人类一次妊娠，在母体子宫内同时形成并

一次分娩两个胎儿，即双生儿，又称双胞胎。

双生儿通常分为单合子双生儿（一卵双生或同卵双生，monozygotic twins, MZ）和双合子双生儿（二卵双生或异卵双生，dizygotic twins, DZ）两种类型。前者是由一个受精卵发育成两个胎儿，他们的基因型和性别是完全相同的；后者是由单侧或双侧卵巢同时排出两个卵分别受精发育而成的，他们的基因型的相同程度与同一母体的各次单胎妊娠胎儿一样，性别可以相同，也可不同。

双生儿的不同卵性类型的区分，可采用皮肤移植、胎膜法、相似法加以鉴别，常用最有效的是血型相似诊断法。当双生儿的两个成员在性别和各项血型指标上完全一致时，可判断为单合子双生儿，若有一项指标在两个成员中不一致时，就可判断为双合子双生儿。检查的血型指标越多，鉴别判断的可靠性越高。

双生儿法应用的基本原理 遗传学研究已阐明任何生物的表型均是基因和环境相互作用的结果。人类的多数性状或遗传病也是遗传和环境两个因素共同形成的。如果不同遗传型的个体生活在相同的环境中，或相同遗传型的个体各自生活在不同环境中，若干年后比较这些个体间的表型差异，前者可用于分析遗传效应，后者可分析环境因素的作用。十分清楚，这种分析方法的困难在于要创造相似的环境尚可，却不能人为地组成遗传型相同的两个个体。然而单合子双生儿由于来源于同一个受精卵，却成了自然界提供的相同遗传型的天然模式。相反双合子双生儿的遗传赋性虽有不同，但常常生活于较相似的环境中。因此在有效的卵性鉴别的基础上，通过双生儿间异同的对比，可阐明遗传和环境对个体表型的相对效应，这种研究方法称为双生儿法，是医学遗传学研究中经典的常用方法，由英国的戈尔顿于 1875 年所创立。

所以，通过单合子和双合子双生儿的同病一致率比较，可估计遗传对疾病发生的效应，若在同病一致率上，单合子双生儿高于双合子双生儿，表明遗传因素起着主要作用；另一方面，通过分居二地和共居一个环境的单合子双生儿之间的比较，就可估计环境作用的大小。

双生儿法常用的计算公式

1. **一致性比率** 一对双生儿的两个成员都表现出相同的性状或患同一种疾病，就称这对双生儿在这性状上是一致的，或同病一致性（concordant）。若双生儿中仅一个成员表现某种性状或患某种疾病，称为不一致性(discordant)。这种一致性的比率计算可有二种方法，即成对法(pairwise concordance rate, Cw）和先证者法（proband concordance rate,Cp)。具体计算如下。 $Cw=\frac{C}{C+D}$ 和 $Cp=\frac{C+C'}{C+D+C'}$，其中 C＝性状或疾病表现为一致性的双生对的总数，D＝不一致性的双生对总数，C′＝一致性双生儿中两个成员各自独立被确定为先证者的双生对总数。

2. *方差和相关* 对于可变连续性状，如智商、身高和体重等，可计算双生对内方差(Ia)和对间方差(Ie)，即

$$Ia=\frac{\Sigma(A-B)^2}{2N},$$

$$Ie=\frac{1}{N-1}\left\{\frac{\Sigma(A+B)^2}{2}-\frac{[\Sigma(A+B)]^2}{2N}\right\}。$$

其相关系数 $r=\frac{Ie-Ia}{Ie+Ia}$；对于不连续性状，如疾病、某种特异的性状，可按下式计算相关系数，$r=\frac{X_g-X_{re}}{a_g}$，其中 X 和 a 的数值可由所研究的疾病在普通群体中的发病率和先证者法

计算的同病一致率(Cp)的数值查X和a值表获得，前者查出X_g和a_g的数值，后者查出X_{r_s}的数值。

3. 遗传率的计算　估计人类性状或疾病发生中遗传效应程度可用遗传率(heritability,h^2)表示，h^2的范围在0—100%之间，可按下式计算$h^2 = r/R$，其中r为相关系数，R为亲缘系数。所以，从单合子双生儿计算h^2，则$h^2 = r$，从双合子双生儿计算h^2，则$h^2 = 2r$，因为前者的$R = 1$，后者的$R = 0.5$。

4. 环境效应的估计　设MZA代表分居二地的单合子双生儿，MZT为共居相同环境的单合子双生儿，那么环境效应(E)可按下式估计。即

$$E = \frac{r_{MZT} - r_{MZA}}{1 - r_{MZA}}。$$

二、精神分裂症双生儿研究

1. Luxenburger(1928)关于系统分裂症的双生儿研究　研究对象是从精神病院就诊和住院的1 600病人中选出双生儿的病例，发现双生儿频率和MZ中分裂症频率均与普通群体中频率无差异。他的精神分裂症双生儿研究结果曾发表过几次，在1928年最初报告中，MZ同病一致率59%(10/17，确诊分裂症)和76%(13/17，包括可疑分裂症患者)，DZ同病一致率0%(0/33，包括可疑分裂症患者)。在1930年报告MZ为14/21，DZ为0/37；1934年报告MZ为9/27。到了1936年最终报告的结果为MZ一致率52%，经年龄校正后为54%。

2. 美国Rosanoff(1934)的研究　收集美国和加拿大精神病院住院患者中1 014组精神病双生儿，但未说明资料收集方法和诊断标准，报告结果为MZ精神分裂症同病一致率

68%(28/41)，DZ 为 15%(15/101)。

3. Essen-Möller (1941) 的研究　这项研究是最可靠的，双生儿资料来自精神病院就诊患者和出生登记所。对所有研究对象进行逐个调查，并有详细的病例报告。在 7 对 MZ 双生儿中，有 5 对同患精神分裂症，一致率为 71%(5/7)，DZ 一致率为 17%(4/24)，而且两对非一致的 MZ 中，另一孪生成员都为分裂样人格。1970 年他发表的调查结果，MZ 的同病一致率为 63%(5/8)。

4. 美国 Kallmann (1946) 的资料　这是 1937 年—1945 年从 30 所纽约州立医院住院患者中收集的，其 MZ 同病一致率 69%(120/174)，年龄校正后一致率为 86%；DZ 同病一致率 10%(53/517)，年龄校正后为 15%。他的 MZ 一致率较高，但许多学者认为其工作有一些不足，如病例资料不完整，资料有偏重，病情严重的病例多，女性病例多，分裂症的诊断标准宽，卵性鉴别不可靠。

5. 英国 Slater (1953) 的工作　资料来自伦敦精神病院患者，以及近 3 年期间新住院和就诊的患者。其 MZ 的同病一致率 65% (24/37)，年龄校正后为 69%，DZ 的同病一致率 9%(10/112)，年龄校正后为 11%。他的研究工作附有病例报告，这是优点，但不足之处是卵性鉴别和分裂症诊断标准较模糊，而且资料也有偏性，女性较多。

6. 荷兰 Tienari (1963、1968、1971) 的资料　他收集从 1920—1929 年间出生的男性双生儿和荷兰某特定地区居民中的全部双生儿，共有 1 146 对。除已死亡、迁出、不能随访外，其中 243 对可作分析用。他以 MZ 病例为重点逐个检查，最初报告是 MZ 的分裂症一致率 0%(0/16)，DZ 为 4.8%(1/21)，这一结果发表给国际上各研究者以极大冲击。可是到 1968 年他又报告，发现原来 5 对不一致的 MZ 中，正常孪

生成员中有一例为分裂情感性精神病，4例为临界状态。另外，二例原诊断分裂症先证者可能为脑器质性病变。因而提出 MZ 一致率为6%(1/16)—36%(5/14)。到1971年 Tienari 又报告 MZ 的分裂症一致率为16%(3/19)。

7. 挪威 Kringler (1964、1966、1967) 的资料　他收集1901—1930年间出生登记和精神病院中的双生儿，对于同性双生儿逐个调查，报告中也附有详细病例报告。分裂症的诊断按照 Bleuler 和 Langfeld 的标准，结果表明 MZ 的一致率为25%(14/55，包括精神分裂症和分裂样精神病)，若包括反应性精神病和临界状态在内，MZ 一致率为38%(21/55)，而 DZ 一致率分别为8%(14/172)—10%(17/172)，同性的 DZ 一致率也分别为7%(6/90)—10(9/90)。他的研究还表明男性和女性的 MZ 间，同性和异性的 DZ 间的同病一致率没有统计学上差异。另外在14对一致性的 MZ 中有13对双生儿的两个成员所患分裂症的亚型也是一致的。

8. 丹麦 Fischer (1969、1973) 的工作　调查对象来自1870—1920年间出生的同性双生儿和1940年以来精神病院住院患者。其 MZ 的分裂症一致率为24% (5/21)，若包括分裂样精神病、偏执型、未定型精神病，则 MZ 一致率为48%(10/21)，DZ 一致率分别为10%(4/41)和19%(8/41)。MZ 的一致率在男性和女性中无差别。

9. 英国 Gottesman 和 Shields(1966、1972)的资料　是收集1948—1964年间伦敦精神病院就诊的45 000人中选择出的，对于同性双生儿作逐个调查，卵性鉴别是严格的，分裂症诊断以住院治疗的记载为据。其 MZ 一致率为42%(10/24)，DZ 一致率为 9%(3/33)。双生儿年龄均在19—65岁，同病不一致的另一孪生成员均观察随访了3年以上，对卵性诊断不明双生由6名医师按照 Essen-Möller 鉴别标准共同分

析和判断，并有详细的临床病例报告。所得结果为 MZ 一致率 40%(8/20)，包括分裂样精神病的一致率为 50(11/22)，DZ 一致率分别为 10%(3/31) 和 9%(3/33)。另外他们的研究开始采用先证者法同病一致率的计算方法。

10. 美国 Pollin (1969) 的研究工作　他在 1965 年调查 1917—1927 年间出生的 38—48 岁的退伍军人，大部分军人均经历过第二次世界大战，共有 16 000 对双生儿，选择了其中患分裂症的进行研究。结果表明 MZ 的同病一致率 14%(11/80)，DZ 一致率 4%(6/146)，此结果比其他研究者报道的为低，这可能军人在服兵役时已经选择，将患严重精神病者剔除了。根据这份资料可计算 MZ 中分裂症发病率为 91/9428 = 0.97%，DZ 中发病率为 152/1 248 = 1.22%，而纽约州当时 35—44 岁的男性分裂症患病率为 2.18%，可见这些双生儿中分裂症发生率偏低。

1972 年 Pollin 增加了新病例作了又一次报告，这次资料不仅更详细，而且作了严格的卵性鉴别和疾病诊断，结果 MZ 一致率为 27%(26/95)，DZ 一致率为 5%(6/125)。

11. 日本的分裂症双生儿研究　以井上和满田的工作为代表。井上自 1957 年以来发表许多报告，他的资料来自全国各医院的患者，所有研究的病例都经过检查和观察。1967 年最终报告 MZ 分裂症的同病一致率 66%(38/58)，年龄校正后 77%；DZ 的一致率为 15%(3/20)，年龄校正后为 20%。满田自 1957 年后也发表了数篇报告，1977 年报道 MZ 的同病一致率为 60% (12/20)，年龄校正后为 75%，DZ 一致率为 0%(0/1)。其工作缺点是 DZ 病例太少，以致资料有偏性。

12. 国内精神分裂症双生儿的研究　应该首推娄焕明的工作，在 1961 年东北三省神经精神病学术会议上首次报告 5 对精神分裂症双生儿研究，由于当时工作条件的限制，资料中

存在着一定不足。到了1980年方惠泰和江三多报告了19对分裂症双生儿的研究，其MZ一致率45.5%(5/11)和DZ一致率37.5%(3/8)，这项研究的病例是夏镇夷和徐韬园在长期精神科临床工作中积累的。以后二年间继续从上海精神病院的门诊和住院患者中收集病例，又积累了39对双生儿，加上以前的工作，1982年方惠泰和夏镇夷报告50对双生儿研究的结果，MZ同病一致率为46.4%（13/28），DZ一致率为18.2%(4/22)。此项研究中分裂症的诊断是按ICD-9标准，卵性鉴别是按改良的Essen-Möller法进行的。

此外，方惠泰等(1982)报告一组三胞胎同患分裂症，其中两个男性成员为MZ，另一女性成员为DZ。然后孙海棠等(1982)对此三胞胎测定血小板单胺氧化酶(MAO)活性，红细胞G6PDH活性及免疫球蛋白含量，结果表明男性同卵双生儿MAD活性较正常对照组偏高，而异卵双生的成员和其母亲MAD活性在正常范围以内。其次，三胞胎的3个成员及母亲的红细胞6-磷酸葡糖脱氢酶（G6PDH）活性均较正常值偏高，而免疫球蛋白的含量是同卵双生的IgM较正常对照为低。另外邝培桂等(1981)报告4对双生儿，其中3对同患分裂症；邓祖怡等(1987)和赵贵芳（1987)各报告一对同患分裂症的男性单合子双生儿。

除了双生儿同病一致率研究以外，贝国平等(1983)开展分裂症双生儿家系的遗传标志的研究，报告一对同患分裂症的女性同卵双生儿，发病年龄接近，精神症状极为相似，对核心家系中各成员的遗传标志测定，发现HLA-B15和A血型频度数增高，血清型Gm中单倍型Ag为多，在细胞遗传学研究中，18S-28SrRNA的转录基因活性强度(Ag-AA)比正常人群为低，因而认为开展双生儿家系的遗传标志研究有利于克服病因中的异质性问题。

三、近期双生儿研究的概况

双生儿法的应用，有力地支持精神分裂症的遗传病因学说，但是早期的工作往往 MZ 的同病一致率偏高，这可能由于分裂症诊断过宽，卵性鉴别的可靠性不高，以及病例收集方法有偏性。为此，目前常把分裂症的双生儿研究分为早期工作和近期工作，有关近期的一些研究概况介绍如下。

同病一致率 早期的 MZ 分裂症同病一致率虽然未达到 100%，但是比较高(表 2-15)，如 Kallmann(1946) 报告，经年龄校正后达到 86%。近来由于科学技术的发展，无论疾病诊断标准、卵性鉴别方法和标本收集的合理性方面均有提高，因此单合子双生儿的同病一致率就下降到 30—50% 左右(表

表2-15 早期和近期精神分裂症的双生子的成对法同病一致率
(自 Bertelsen, 1985)

作者	MZ		同性别的 DZ	
	对数	一致率(%)	对数	一致率(%)
早期工作				
Luxenburger (1928)	14	58	13	0
Rosanoff 等(1934)	41	61	53	13
Essen-Möller(1941, 1970)	11	64	27	15
Kallmann (1946)	174	69	296	11
Slater (1953)	37	65	58	14
Inouye (1961, 1972)	58	59	20	15
近期工作				
Tienari (1966, 1971)	17	36	20	14
Kringlen (1967)	55	38	90	10
Fischer (1969, 1973)	21	48	41	19
Pollin 等(1969), Cohen 等(1972)	95	27	125	5
Gottesman 和 Shields (1972)	22	50	33	9

2-15)。尤其采用先证者法同病一致率计算技术后，不仅克服成对法同病一致率的偏低估计，而且计算结果可与家系研究中患病风险相比较，较正确地估计了双生儿群体中的同病率。是今后研究中应提倡的一种计算方法。

影响同病一致率的因素 双生儿法中同病一致率的偏高或偏低受多种因素的影响，如疾病诊断标准的严或宽；卵性鉴别可靠性的高或低；年龄校正是否适当；采用成对法计算，往往使同病一致率偏低；以及性别的差异等。分析这些影响因素对双生儿法的应用是有意义的。

为了验证疾病诊断标准和卵性鉴别方法对同病一致率的影响，Fisher (1973) 调查和比较 DZ 的两个双生成员和一般同胞对之间的分裂症的同病一致率(采用先证法计算)，结果表明无论是同性别同胞对(10%)，还是异性别同胞对的同病率(11%)，均近似于经严格卵性鉴别的同性别的 DZ 的同病率(12%)。可见，造成同性别 DZ 同病率偏高(43%)是由于将 MZ 错划为 DZ 的缘故(见表 2-16)。这说明卵性鉴别的重要性。

表 2-16 同性别 DZ 和同胞对的先证者法同病一致率(自 Fisher, 1973)

	同病一致者	%
同性别的同胞对	13/129	10
异性别的同胞对	18/161	11
同性别的 DZ	12/45	27
根据血型等严格卵性鉴别的 DZ	3/24	12
未经严格卵性鉴别，或误认的 DZ	9/21	43

诊断标准显然也与同病一致率高低有关，Gottesman (1972)对 Maudsley 的 114 对双生儿作了分析，用不同疾病诊断标准，观察 MZ 和 DZ 的同病一致率(如表 2-17)。

表 2-17 Maudsley 114 对双生儿中不同分裂症诊断概念的同病率
（自 Gottesman, 1972）

诊断方法	MZ 一致率	DZ 一致率	比率
狭义概念 (Birley)	3/15(20%)	3/22(14%)	1.5
广义概念 (Meehl)	13/24(54%)	7/33(21%)	2.6
一致性严格	8/20(40%)	3/31(10%)	4.1
一致性宽松	11/22(50%)	3/33(9%)	5.5

由表中结果提示，采用狭义分裂症概念，不能揭示 MZ 和 DZ 之间的同病率的显著性差异。而包括分裂人格在内的广义概念，虽可提高 MZ 的同病一致率，但不及一致性诊断的方法为好。

为了探讨性别的影响，有些作者分析同性别和异性别的双合子双生儿的同病一致率（如表 2-18）。有 3 项早期研究表明同性别同病一致率高于异性别的，但仅 Kallmann 的结果有统计学上的差异，而近期 Kringlen 依据无选择的有代表性的样本进行分析，却没有发现任何差别。因此，从理论上讲，同性别和异性别 DZ 的同病一致率不应该有差异，估计造成这种差异的偏差来自卵性诊断的可靠性，也许是将 MZ 误判为 DZ 的结果。

表 2-18 双合子双生儿的精神分裂症的同病一致率

	同性别 DZ		异性别 DZ		
	对数	%	对数	%	
Rosanoff 等(1934)	53	13	48	6	无显著性差异
Kallmann (1946)	296	11	221	6	$P<0.05$
Slater (1953)	58	14	54	4	无显著性差异
Kringlen (1967)	90	7	82	10	无显著性差异

计算方法不同也可造成同病一致率的差异，Gottesman 和

表 2-19 成对法和先证

	双生儿对数		
	一致对数 (C)	不一致流数 (D)	双先证者对数 (C′)
MZ (22对)	11	11	4
DZ (33对)	3	30	1

Shields (1972) 研究分裂症双生儿,在 22 对 MZ 中 11 对同患分裂症,在 33 对 DZ 中 3 对同患分裂症,而且 11 对同患分裂症的 MZ 中 4 对双生儿的孪生成员各自独立被作为先证者,3 对同患分裂症的 DZ 中仅 1 对的孪生成员分别被作为先证者,若按成对法和先证者法分别计算,其同病一致率完全不同,显然先证者法计算结果更有意义。结果见表 2-19。

由此可见,可靠的卵性诊断,合理的诊断标准,有效的计算方法均对获得正确的双生儿同病一致率起到极大作用。

分开抚养的 MZ 的同病一致率 1960 年美国的 Jackson 认为双生儿,尤其单合子双生儿具有特殊心理关系,加之生活环境一致,所以造成同病率较高。为了排除这种社会心理的影响,Slater (1971) 报道分开抚养的 MZ 患精神分裂症的同病一致率 (如表 2-20)。有意义地表明在 17 对分居 MZ 中,11 对同时发病,其分裂症的同病一致率为 65%(11/17),并不低于非分居生活的 MZ 的同病一致率。

1972 年井上依据文献记载及自己积累的资料,对此项研究作了进一步分析,他把 Slater、Tienari 和 Kringlen 的病例分为 10 岁前分居和非分居二组,结果 MZ 的分裂症同病一致率分别为 50%(3/6)和48% (49/102);井上自己的资料以 5 岁前分居,并要求分居 2 年以上为分居组的标准,结果同

者法计算的同病一致率

成对法同病一致率 (Cw)	先证者法同病一致率 (Cp)
$\frac{C}{C+D}=\frac{11}{11+11}=50\%$	$\frac{C+C'}{C+D+C'}=\frac{11+4}{11+11+4}=58\%$
$\frac{C}{C+D}=\frac{3}{3+30}=9\%$	$\frac{C+C'}{C+D+C'}=\frac{3+1}{3+30+1}=12\%$

表 2-20　不同环境下抚养的 MZ 的精神分裂症同病一致率(自 Slater, 1971)

文献来源	分居时年龄	双生儿的对数	
		一致性	非一致性
Kallmann (1938)	出生后	1	—
Essen-Möller (1941)	7岁	1	—
Craike 和 Slater (1945)	9个月	1	—
Kellmann 和 Roth (1956)	无说明	1	—
Shields (1962)	出生时	1	—
Tienari (1963)	3年	—	1
	8年	—	1
Mitsuda (1965)	幼儿时	5	3
Kringlen (1967)	1年10个月	—	1
	3个月	1	—
合　计		11	6

病率分别为 67%(6/9)和 65%(32/49)，均无显著性差异(见表 2-21)。

结果将表 2-21 数据合并计算，分居的 MZ 中同病一致率为 60%(9/15);非分居为 54%(81/151)。按公式

$$E=\frac{C_{MZT}-C_{MZA}}{1-C_{MZA}}$$

粗略估计环境效应，则 $E=\frac{0.54-0.60}{1-0.60}=-0.15$，说明环境

表 2-21　分居和共居的 MZ 的精神分裂症同病一致率
（成对法计算）（自井上，1972）

	分居		非分居		P
	对数、	一致率	对数、	一致率	
（井上的工作）					
完全一致的	3	33%｝67%	24	49%｝65%	>0.05
部分一致的	3		8		>0.05
非一致的	3		17		
合　计	9		49		
（Slater、Tienari、Kringlen 的资料）					
完全一致的	2	33%｝50%	39	38%｝48%	>0.05
部分一致的	1		10		>0.05
非一致的	3		53		
合　计	6		102		

因素不是精神分裂症发生的主要因素。

然而也不能完全否定环境因素对分裂症的发生发生了影响，Abe(1969) 分析分居和共居的 MZ 的孪生成员先后发病的间隔，他发现共居 MZ 的一个成员患分裂症后，另一成员在两年之内发病有 13 对，两年以上或不发病的有 12 对；而分居的 MZ 就不同，一个成员发病后，另一成员在二年内发病仅 5 对，二年以上发病或不发病有 22 对。说明生活在相同环境中，双生的一个成员发病可能对另一个成员有诱发发病的可能性，环境不是完全无作用的。

MZ 的非同病率的研究　理论上 MZ 的精神分裂症同病一致率应是 100%，因为 MZ 的两个成员基因型完全一样，然而从来也没有达到过 100% 的报道，说明分裂症发生除了受遗传因素制约外，环境、社会心理也起有一定作用。在以往双生儿研究中大多作者将注意力集中于同病一致率的研究上，企图证实遗传病因。事实上对 MZ 的非同病一致率的研

究也有现实意义，因为任何性状均是遗传和环境相互作用的产物，假如 MZ 的一个成员传递到疾病基因而没有发病，对这引起不发病的环境因素进行探索，将会对分裂症的预防措施提供有效的科学依据。

对 MZ 的非同病率的研究应该从两方面开展，其一要搞清 MZ 中非分裂症的成员是否传递到疾病基因，其二应明确哪些环境因素会促使疾病基因表达出表型。

Fisher(1971) 报道，专门研究非同病一致的 MZ 孪生成员子女患分裂症的情况。如果 MZ 的一个成员患分裂症，一个成员正常，而这两个孪生成员的子女患分裂症均较高，不存在显著性差异，就清楚表明 MZ 中正常成员已经同样传递到疾病基因，并将基因又传递给了子女，他本身不发病可能在于其他因素抑制基因的表达。Fisher 的这项研究证实了这一观点，在 MZ 中无论发病成员，还是不发病的成员，其子女患精神分裂症的频率分别为 9.4% 和 12.3%，不仅数值高，且无差异。其研究结果见表 2-22。

表 2-22 MZ 的患精神分裂症孪生成员和正常孪生成员的子女患病率
(Fischer, 1971)

双亲	年龄校正后子女总数			患精神分裂症和分裂样精神病的子女总数				自杀的子女数
	男	女	男+女	男	女	男+女	%	女
双亲之一是 MZ 中患精神分裂症的成员	17.0	15.0	32.0	1	2	3	9.4	1
双亲之一是 MZ 中正常的成员	14.0	10.4	24.4	0	3	3	12.3	0
双亲之一是 DZ 中正常的成员	4.3	4.2	8.5	0	0	0	0	0

另一方面，须分析 MZ 中患分裂症的成员的发病与哪些

因素有关。美国 Pollin (1968) 研究 18 例非同病双生儿后，发现患分裂症的双生成员出生时多有产伤并发症，另外心理上不良影响对诱发分裂症也有一定的作用。李长富等(1986)研究 39 对双生儿，25 对为 MZ，其成对法计算非同病率为 60%，经心身健康调查表明分裂症发病可能与个性孤僻、人际关系差有一定关系。可见双生儿的非同病率研究已引起注意，但深度和广度显然是不够的，在研究方法学上还存在问题，没有采用前瞻性研究。这种个性孤僻、人际关系差究竟属于病前因素还是病后的结果很难判断。因此，希望这方面的工作能得到更多重视，更科学地设计研究方案。

四、遗传效应的估计

精神分裂症双生儿的研究确实有力地支持了遗传病因学说，究竟这种效应有多大？遗传因子在分裂症发病中的效应可通过公式计算，一般认为遗传率在 80% 左右。

早期遗传效应估计采用H指数表示，即

$$H = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100 - C_{DZ}}$$

其中 C_{MZ} 和 C_{DZ} 分别为 MZ 和 DZ 的同病一致率。H 指

表 2-23　由双生儿的精神分裂症同病一致率估计H指数

作　者	同病一致率(%)		H
	MZ	DZ	
Rosanoff (1934)	68	15	0.62
Essen-Möller (1941)	71	17	0.65
Kallmann (1946)	86	15	0.84
Slater (1953)	69	11	0.65
Gottesman 等 (1966)	42	9	0.36
井　上 (1957)	77	20	0.71

数大于 0.5 表示有遗传的效应，有关结果列于表 2-23。

由表可见，大部分工作均表明H指数大于 0.5，有遗传效应。近年来是直接计算遗传率(h^2)的大小，用 h^2 表示遗传在分裂症发生中的效应，计算公式为 $h^2 = r/R$，据 Gottesman 和 Shields (1972)的工作，从 MZ 的相关系数(r)计算 $h^2 = 91.42\%$，从 DZ 的相关系数(r)计算 $h^2 = 99.4\%$，遗传效应是非常高的。国内由方惠泰和夏镇夷 (1982) 的双生儿资料计算，$h^2 = 86.0\%$；李长富等(1986)从 MZ 资料计算，$h^2 = 87.6\%$。所以，国内外双生儿研究资料均表明遗传因素在精神分裂症的病因中占有主导地位。

第四节 寄养子的研究

双生儿法虽然对阐明精神分裂症发生中遗传和环境的效应提供有力的论证，然而这种方法也不能完全排除环境因素的干扰。为了充分排除环境的影响，最有力的研究结果来自寄养子方法。该方法是将患分裂症父母的子女抚养在另外的家庭环境中，观察其发病情况；或调查患分裂症的养子，观察其亲生父母和寄养父母患病情况，从而对遗传和环境的效应作出估价。分裂症养子研究首创于 1966 年 Karlsson 的工作，此后 Heston (1966)、Wender (1968)、Rosenthal(1968)、Kety(1968) 做了大量的工作。他们的许多研究工作均有力地支持遗传病因观点。

一、寄养子研究方案的设计

常用符号 在寄养子法研究中常用符号有如下几种。

BP 生物学的双亲，或亲生的父母 (biological parent)，

AP　寄养的双亲（adoptive parent）

AI　寄养的索引者（adoptee index）

AC　寄养的对照者（adoptee control）

CF　交叉寄养者（crossfoster）

NA　非寄养者（non-adoptee）

常用方法和研究方案　养子研究中常用方法有两种，其一是根据亲生父母和寄养父母患病状态为索引者，调查各种寄养子的患病情况；其二是以不同寄养子为索引者，调查其亲生父母和寄养父母的患病情况。可根据资料来源选择相应的方法。

这两种研究方法大致可有五种研究方案，介绍如下：

（1）以生物学的双亲(BP)为索引者，分为患分裂症和正常的两组，调查这两组双亲的寄养子患分裂症的情况，若 AI 的发病率大于 AC，表明遗传效应为主。

（2）在上述研究方案中增加一组交叉寄养，即增加寄养父母(AP)患分裂症一组，观察交叉养子(CF)的发病情况，若在发病率上，$AI > AC$，$AI > CF$，说明遗传效应为主，如果 $AI < CF$ 结论相反；$AC = CF$，说明环境无作用 $AC < CF$，表示特殊的教养环境对发病有作用。

（3）在第一种方案基础上，增加二组作比较用，即将一组正常双亲的子女寄养于患分裂症的家庭中，另一组为观察患分裂症父母的子女在非寄养条件下患病情况。若发病率是 $AI > AC$，$AI > CF$，$AC = CF$，$AI = NA$，说明遗传效应为主；如 $CF > AC$，并且 $CF < AI$ 与 NA，说明遗传效应为主，但特殊教养环境对发病也有一定作用；如 CF 的发病率均大于 AI、NA 和 AC，说明特殊环境是发病的主要因素。

（4）以患分裂症和正常的养子为索引者，调查其亲生父母(BP)的寄养父母(AP)的患病情况，若在双亲发病率上，AI

组的 BP > AI 组的 AP，而且 AI 组的 BP > AC 组的 BP 和 AP，说明遗传效应起主要作用；如果 AI 组的 AP > AI 组的 BP 或 AC 组的 BP > AI 组的 BP，则不支持遗传的效应为主；再则，AI 组的 AP > AI 组的 BP，又>AC组中 BP 和 AP，表明特殊教养环境在分裂症发病中起主导作用。

（5）设三组，患病和正常的养子各一组，但当这两类养子的亲生父母情况无法确知，仅能调查寄养父母健康状况，则再增加一组患分裂症的非寄养子组作为对照。当 AI 组和 AC 组的寄养父母（AP）的发病率无差异，并且均小于 NA 组的亲生父母的发病率，则支持遗传效应。若 AI 组的 AP 的发病

I 以双亲为索引者的研究方案

1

双亲	子代
BP●	
AP	AI□
BPO	
AP	AC□

2

双亲	子代
BP●	
AP	AI□
BP○	
AP	AC□
BP	
AP●	CF□

3

双亲	子代
BP●	
AP	AI□
BP○	
AP	AC□
BP○	
AP●	CF□
BP●	NA□

II 以寄养子为索引者的研究方案

4

双亲	子代
BP□	
AP□	AI●
BP□	
AP□	AC○

5

双亲	子代
BP	
AP□	AI●
BP	
AP□	AC○
BP□	
AP	NA●

图 2-1 寄养子研究的各种方案（自南光，1979）。
（●表示患病者，○表示正常者 □表示要调查患病情况）

率大于 AC 组的 AP，也大于 NA 组的 BP，则结论相反，支持特殊教育环境对发病起主要作用。

上述(4)和(5)的研究方案还可以扩展，不仅调查双亲的患病情况，也可扩大到调查双亲家系中一级亲属、二级亲属的患病率加之比较。为了更清楚表明这5种研究方案，用图 2-1 表示之。

二、寄养子研究的概况

Karlsson (1966、1970) 的工作 他首先开展分裂症养子研究于1966年由精神病院中选择了有分裂症家族遗传史的双亲的子女 119 名，其中 102 名由双亲自己抚养，8 名由其亲属抚养，9 名由非亲属者抚养。经追踪随访后，在这三组中子女患分裂症的人数分别为 12 名，2 名和 3 名，接着 Karlsson 继续研究 8 名分裂症养子的生物学关系的兄弟 29 名和养育父母关系的兄弟 28 名，调查表明亲生兄弟中 6 名患分裂症(21%)，养育关系兄弟中无患病者。1970 年又报道了父母为分裂症的养子 2 名和(外)祖母患分裂症的养子 14 名，经追踪随访后，发现前者有 1 名，后者有 3 名先后患分裂症。

Heston (1966、1968)的研究 他按照第一种研究方案，从精神病院中选择患分裂症母亲的子女 47 名，并寄养于非亲属关系的家庭中，另用 50 名亲生父母为正常的养子为对照，结果实验组 5 名子女患分裂症，对照组无 1 例分裂症患者，结果列于表 2-24。

Heston 的资料提示患分裂症母亲的子女，即使离开有病母亲的环境，寄养于新环境中，同样显示患分裂症和其他精神障碍的机率较高，支持遗传因素起主要作用。

Wender (1968、1974) 的工作 他按第 5 种方案调查

表2-24 出生后即与精神分裂症母亲分居的子女中精神疾病分布

(自 Hestor, 1966)

	精神分裂症母亲组	正常双亲组
子女数	47	50
平均年龄	35.8(岁)	36.3(岁)
精神分裂症	5	0
智能发育迟缓(智商<70)	4	0
病态人格	9	2
神经官能症	13	7

10名非分裂症养子的寄养父母(APAC); 10名非分裂症养子的寄养父母(APAC),以及非养子的分裂症患者的60名亲生父母(BPNA)的患病情况。结果在5组BPNA、1组APAI中各有一个亲本患分裂症或临界精神病,而对照养子的寄养父母(APAC)中无患者,经进一步分析表明双亲中患病人数以BPNA最多,其次是APAI,最少是APAC。

Wender于1974年开展交叉寄养的研究,他将调查对象分为3组,观察组是亲生父母患分裂症而寄养父母正常,交叉组是亲生父母正常而寄养父母患分裂症;对照组是亲生父母和寄养父母均正常。经不明分组情况者作诊察,结果为观察组养子患病率19.7%,对照组养子为10.7%,交叉组的养子为4.8%,说明养子患病率高低与亲生父母的精神健康有很大关系,支持遗传病因观点。

Rosenthal (1968、1972、1974)的工作 他在1968年和1972年按第1种方案,调查精神病院中分裂症患者寄养出去的子女39例,另取47例对照养子。结果发现前者有13名,后者有7名均属分裂样人格-精神分裂症群谱(schizoid-schizophrenia spectrum)。第二次报道观察组的76名中有24例,对照组的67名中有12例患分裂症。第三次报告增加交叉组,

按第二种方案进行研究，结果观察组(AI)均比对照组(AC)和交叉组(CF)的发病率为高。 三次研究结果列于表 2-25。

表 2-25 寄养子研究的结果

作　者	观察组 (AI)	对照组 (AC)	交叉组 (CF)
Rosenthal 等(1968)	13/39	7/47	
Rosenthal 等(1972)	24/76(31.6%)	12/67(17.8%)	
Rosenthal 等(1974)	13/69(18.8%)	8/79(10.1%)	3/28(10.7%)

Kety (1968、1971、1975) 的工作 他的工作主要是以不同寄养子为索引者，调查他们亲生父母和寄养父母，甚至包括这两类父母的家系成员中患病情况。最初报告是在丹麦进行，结果为分裂症养子的亲生父母(BPAI)的同病率 8.6%，寄养父母(APAI) 的同病率 2.8%，而对照组养子的亲生父母(BPAC)同病率 1.9%，寄养父母(APAC)同病率 3.6%。他进一步调查出生后一个月之内就与亲生父母分居的养子，则分裂症养子的亲生父母和寄养父母的同病率分别为 9.7%和 4.5%；对照养子的为 0% 和 1.9%。

以后 Kety 工作是开展养子的亲生父母和寄养父母的家系中双亲、同胞、半同胞等亲属的患病率研究，结果列于表 2-26。

表 2-26 精神分裂症养子的研究 (自 Kety, 1975)

	精神分裂症寄养子	对照寄养子	P
生物学的亲属(发病人数的比率)	37/173(21.4%)	19/174(10.9%)	0.006
寄养关系的亲属(发病人数的比率)	4/74(5.4%)	7/91(7.7%)	无差异
生物学的亲属(发病家系数的比率)	17/33(51.5%)	5/34(14.7%)	0.001
寄养关系的亲属(发病家系数的比率)	3/33(9.0%)	5/34(14.7%)	无差异

上述一系列结果表明分裂症养子的生物学的亲属中患病

人数或有患者的家系数均显著高于对照养子，支持遗传病因。

国内分裂症养子研究工作 首推查富树（1984）的工作，以后罗开林(1986)也报道分裂症寄养子的家系研究。

查富树收集 89 名各类养子，调查其亲生父母和寄养父母的健康情况，结果见表 2-27。

表 2-27 精神分裂症寄养子的研究(自查富树，1984)

寄养子情况	亲生父母和寄养父母中至少有一人患精神病	亲生父母患精神病寄养父母正常	亲生父母正常寄养父母患精神病	亲生父母和寄养父母均正常
寄养子人数	3	25	18	43
患精神分裂症人数	1	5	1	0
患病率(%)	33.3%	20.0%	5.6%	0

表中清楚表明亲生父母和寄养父母均患病时，寄养子患分裂症的比率最高，两类父母均正常时，寄养子患病率最低，并且亲生父母患病比寄养父母患病时对养子的患病率影响更大，充分说明遗传的效应为主，特殊教养环境对发病也有一定作用。

罗开林的工作是国内首先开展的类似于 Kety 的后期工作，他分析家系中的患病率等工作也支持遗传病因。

他收集分裂症养子 31 例(男 21 例，女 10 例)过继时年龄最小者 1 个月，最大者 5.5 岁，平均 1.8 岁，对照养子 24 例(男 18 例，女 6 例)，过继时年龄最小者 2 个月，最大者 6.5 岁，平均 2.2 岁。家族成员中患病情况如表 2-28，结果表明分裂症养子的亲生父母家属中患病率最高，显著高于其他各组。

另外又调查了寄养家庭中教养情况，发现家庭不和睦情况反而是对照养子组明显高于分裂症养子组，说明环境因子

对寄养子发病无根本性的影响，调查情况如下(表 2-29)。

表 2-28 亲生和寄养父母的家属中各类精神病的患病率(自罗开林，1986)

病种	亲生父母家属中				寄养父母家属中			
	分裂症养子组(N＝147)		对照组养子组(N＝89)		分裂症养子组(N＝129)		对照养子组(N＝72)	
	病例数	患病率(%)	病例数	患病率(%)	病例数	患病率(%)	病例数	患病率(%)
精神分裂症	13	8.84	2	2.25	—	—	—	—
神经症	11	7.48	4	4.49	7	5.42	7	9.72
癫痫	11	7.48	1	1.12	1	0.78	1	1.39
情感性精神病	1	0.68	—	—	—	—	—	—
人格异常	1	0.68	—	—	—	—	1	1.39
合计	37	25.17	7	7.87	8	6.20	9	12.50

表 2-29 寄养家庭的教养情况调查(自罗开林，1986)

教养情况	精神分裂症养子的寄养家庭(例)	对照养子组的寄养家庭(例)
家庭不和睦	6	11
经常口角	2	4
暴力行为	0	2
其他精神刺激	3	4
家庭和睦	20	3

所以国内外的分裂症养子研究的资料均有力地支持遗传效应的作用，当然也不完全否定特殊教养环境对分裂症的发生起有一定作用。

三、近期的寄养子研究

分裂症寄养子研究主要有三方面内容，①不同寄养子的患病率比较。②交叉寄养的分析。③寄养子的家系研究。近

期的研究工作不仅设计方案完整，而且注重疾病的诊断标准，较多工作均偏重于对养子的家系研究。

寄养子的家系研究 这方面工作报道最多的是 Kety，他在丹麦、瑞典和挪威收集许多寄养子，调查养子亲生父母和寄养父母的亲属的健康状况，从表 5—30 可见，分裂症养子的生物学亲属中患精神分裂症谱群（schizophrenia spectrum）的比率(21.4 %)显著高于对照养子组(10.9 %)，在进一步分析中提示分裂样人格(schizoid)在两组中无差异，说明遗传因素真正起作用是在精神分裂症疾病中，而不是在分裂样人格缺陷。

表 2-30 生物学和寄养亲属中精神分裂症谱群的患病率
(自 Kety, 1975)

亲属的类型	总数	可调查总数	精分症谱群(%)	慢性分裂症(%)	边缘型分裂症(%)	可疑分裂症(%)	分裂样人格缺陷(%)
分裂症养子的生物学亲属	173	118	21.4	2.9	3.5	7.5	7.5
对照养子的生物学亲属	174	140	10.9	0	1.7	1.7	7.5
分裂症养子的寄养亲属	74	35	5.4	1.4	0	1.4	2.7
对照养子的寄养亲属	91	48	7.7	1.1	1.1	3.3	2.2
分裂症养子和对照养子的比较（P 值）		无差异	0.006	0.03	0.25	0.009	无差异

寄养子的半同胞分析同样是遗传效应的论据，因为寄养

表 2-31 寄养子的半同胞分析（自 Kety, 1975）

索引者(例数)	生物学关系半同胞数	诊断为精神分裂症的人数					
		精神分裂症		可疑精神分裂症		总数	
		N	%	N	%	N	%
分裂症养子(33)	63	8	(12.7)	6	(9.5)	14	(22.2)
对照养子(34)	64	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.1)
显著性比较(P 值)	无差异	0.015		0.055		0.001	

子与其半同胞有一个共同的双亲，结果发现分裂症养子的半同胞患分裂症的患病率是22.2%，而对照养子的半同胞为3.1%，证实了分裂症的遗传效应(如表2-31)。

从家系个数上分析，凡是家系中有一个或几个分裂症者

表2-32 亲属中有家族遗传史的家庭数比较(自 Kety, 1975)

索引者	调查家系数	生物学的				寄养的			
		亲属中有一个或几个精神分裂症患者的家系数							
		精神分裂症		精神分裂症+可疑病例		精神分裂症		精神分裂症+可疑病例	
		N	%	N	%	N	%	N	%
精神分裂症寄养子	33	14	42.4	17	51.5	1	3.0	3	9.0
对照寄养子	34	3	8.8	5	14.7	3	8.8	5	14.7
显著性比较(P值)		0.002		0.001		无差异		无差异	

表2-33 精神分裂症寄养子的家

索引者	丹麦城市 生物学的 亲属	丹麦城市 寄养的 亲属	
精神分裂症养子(N = 34)	13/150	2/74	(N = 42)
对照养子 (N = 34)	3/156	2/83	(N = 42)
显著性	P = 0.007		

的家系数显然是分裂症养子生物学亲属中为多(如表2-32)，也支持遗传作用为主。

最近 Kety (1978) 又报告丹麦的资料，比较城市和农村的结果(表2-33)，同样支持遗传病因。

寄养子的家系研究，无论是从双亲的亲属中的患病率作

比较，还是从半同胞患病率和有遗传史的家系数比较，都论证了遗传病因学说的可靠和正确，而且指出这种遗传效应主要作用于精神分裂症，而不是分裂样人格。

疾病诊断标准和寄养子研究 1981年 Kendler, Gruenberg 和 Strauss 对丹麦寄养子样本用 DSM-III 的诊断标准重新逐个随访，检查了两类寄养子的生物学的和寄养的亲属中分裂症的患病率，并与以前 Kety 等的结果相比较（表 2-34）。该项研究揭示，不同的疾病诊断标准并没有削弱养子法研究对分裂症病因探讨的贡献，无论是应用 DSM-II，还是 DSM-III 的诊断标准，均支持分裂症病因中有遗传效应。

寄养子的研究确是排除特殊教养环境影响的有效方法，它与双生儿法、家系法相结合，为精神分裂症的遗传病因学说提供了大量有力论据。70多年来精神病，尤其精神分裂症的遗传学研究为精神病的病因探讨和人类行为遗传学的发展开拓了广阔的前景。

系研究 (自 Kety, 1978)

农村研究			合计	
生物学的	寄养的		生物学的	寄养的
亲	属		亲	属
11/238	6/99	(N = 76)	24/396	2/172
2/206	2/206	(N = 76)	5/358	5/192
P = 0.019			P = 0.0006	

第五节 高风险的研究

精神分裂症病因中遗传效应已被大量的论据所证实；但是其遗传方式至今不明，而且在一部分患者的家系中并无遗

表 2-34 不同诊断标准的寄养子研究(自 Kendler 等, 1981)

	Kety、Rosenthal、Wender (潜隐型或可疑潜隐型精神分裂症-DSM-II)		Kendler、Gruenberg、Strauss (分裂性人格障碍-DSM-III)	
索引者的	生物学的	寄养的	生物学的	寄养的
	亲	属	亲	属
34 例分裂症养子	18/113	1/38	11/105	0/38
34 例对照养子	6/138	4/50	2/138	1/48
	P = 0.002		P = 0.002	
23 例选择后对照养子(除去死亡，诊断为分裂样人格缺陷的 11 例对照寄养子)	1/86	1/36	0/88	1/35
	P=0.0002		P = 0.001	

传史。因而，分裂症遗传学研究更有意义的是集中于高发病的患者身上，从而提出高风险的研究 (high risk study)。这项研究工作主要包括两个方面，即高发家系和高风险儿童的研究。

一、高发家系研究方案的提示

长期来对分裂症遗传学研究提出过各种研究方案，取得一定成果，然而对其本质依然没有搞清。典型研究方案往往是随机选择一组分裂症患者为研究样本，另选择一组相应的非分裂症患者为对照组，以 t 测验或其他显著性测验比较二组间的生物学或心理学差异。这类方案的研究结果经常是“无显著性差异”或者是有些样本有差异，有些没有差异。而且在无差异样本中，常可发现一些有显著差异的“例外病例”。但这些“例外病例”不足以使整个样本产生有统计学意义的差异。有的认为这是方法学上偏差造成，有的认为是分裂症病因上的异源性所致。基于后一种考虑，可以认为与其说“所有

的精神分裂症是遗传的"，不如说"某些精神分裂症是高度遗传的"。因而，提出精神分裂症高发家系（high-density family）的研究方案，专门研究有明显家族史的一部分患者的遗传学问题，目的在于克服病因学中异源性所带来的困难。

高发家系的标准，国外资料认为凡是两代或两代以上家系中有一名肯定的精神分裂症患者，另有一名肯定的精神病患者即属高发家系。国内学者认为在两代或两代以上的家系中，有三例以上可供检查的精神分裂症患者方可作为高发家系，若家系中有患病的同卵双生或寄养子就更为理想。

二、高发家系的研究状况

我国对于高发家系研究早在 60 年代就开始，首先由杜荣玉等(1964)和陈徽(1965)各自报道一个分裂症家系。前者调查一个 62 个成员的家系，其中 17 人患有精神病，后者调查一个 4 代共有 81 个成员的家系，有31例精神病患者，其中 16 例患分裂症。20 多年后，1982 年王毓璀报道 5 个家系，共有家族成员 143 名，有 22 名患分裂症。1984 年雷声又报道一个 4 代 53 名的分裂症家系，观察到精神病患者 29 人，分裂症为 9 例，经计算表明，家系中精神病患病率 54.7%，精神分裂症患病率 17.0%。

进行系统分裂症高发家系研究应首推夏镇夷等(1982)的工作。上海地区在 1980—1982 年间收集 80 例高发家系的资料，初步作了遗传学分析。在 80 例先证者家系中，共有 2 845 名亲属成员，患各类精神病有 308 人，患分裂症有 222 人，占 72.08%；如果加上可疑精神分裂症患者 8 例，就占 74.68%，从一、二、三级亲属统计共有 2 765 名家系成员，其中 272人患有各类精神病，198 人为分裂症，其患病率 7.16%，经年龄校

正后分裂症患病率为10.35%，结果列于表2-35。

表2-35 高发家系中各级亲属的患病风险（自江三多等，1988）

亲缘关系	成员总数	经年龄校正后各类精神疾病的患病率（%）		经年龄校正后精神分裂症的患病率（%）	
一级亲属					
父母	160	50 (31.75)	41.97	36 (22.86)	32.96
同胞	310	91 (50.84)		74 (41.34)	
子女	51	8 (43.24)		7 (37.84)	
二级亲属					
(外)祖父母	320	29 (9.06)	11.06	16 (5.00)	7.63
叔伯姑舅姨	439	46 (11.70)		33 (8.40)	
侄子(女)，外甥(女)	246	12 (16.33)		11 (14.97)	
三级亲属					
曾(外)祖父母	320	14 (4.38)	4.63	10 (3.13)	2.70
堂(表)兄弟姐妹	919	22 (4.81)		11 (2.40)	

由此可见，无论什么地区，什么时期，高发的分裂症家系是客观存在的，遗传因素在这类家系中具有更为明显效应。亲缘关系越近，患病率越高，患病风险远远地超过普通群体和非高发家系中各级亲属。所以在分裂症的基因诊断尚无突破之前，往往将高发家系作为遗传性精神分裂症和非遗传性精神分裂症的暂时判断界限，相信这个领域的研究不仅能为优生学提供科学资料，而且对分裂症的病因研究起重要作用。

三、高发家系遗传标志的研究

遗传标志的探索在于找到一个生物学标志，标志与高发家系成员中分裂症患者相关联，通过标志的检测来预期子代中疾病的再显率，为疾病的诊断、预防、子女患病风险的估计，以及产前诊断的应用等提供有效手段。夏镇夷和江三多(1982)首先在国内开展此项研究，对如下两个分裂症高发家

系进行了有关遗传标志的初探。

例1. 徐某家系：父母均患分裂症，生育二子一女，其中长子和一女患分裂症，次子表现分裂样人格。

例2. 韩某家系：母为分裂症、父为分裂样人格，生育3个儿子均为分裂症。

经临床资料分析，在两个家系中共调查45个家系成员，有13人患精神病(患病率24.07%)，其中分裂症患者8例(占17.7%)。而且子女的发病年龄比父母为早，临床精神症状患病的父母与子女也较相似。

对以上两个家系作了如下遗传标志的探索研究。

HLA 抗原 在高发家系的一级亲属的全体成员中，HLA-B15抗原出现率为60.0%，远比正常群体(15.38%)为高，而在一级亲属的精神分裂症患者中，HLA-B15抗原的出现率为62.5%，也比正常群体为高，$P < 0.005$，其相对危险率(R.R)为9.17。

血清型 Gm 和 Km 抗原 Gm系统和Km系统是人类Ig的两个主要遗传标志，在高发家系的一级亲属成员中，血清型Gm的单倍型ag的出现频率很高(55.0%)，成员中分裂症患者的单倍型ag的频率更高(56.25%)，与正常群体(15.52%)比较有显著性差异($P < 0.005$)，其相对危险率为7.00。

K_m抗原未见与疾病有关联。

红细胞血型 ABO、MN、P、Rh等红细胞血型与分裂症无明显的关联。

白细胞中荧光核酸分析 应用荧光显微术，以吖啶橙为探剂，对家系成员的外周血白细胞中DNA和RNA的含量作了分析，结果表明高发家系一级亲属成员的DNA含量积分比正常人群为低，RNA含量积分为高，说明患者的核酸代

谢有异常。

染色体研究 经细胞遗传学研究表明：①高发家系成员的染色体核型未见异常，男性为46XY，女性为46XX。②C带分析提示1、9、16和Y染色体的异染色质区的多态性分布与正常中国人群亦无差异。③应用银染Ag-As方法观察了18—28S的rRNA转录基因的活性。结果表明高发家系一级亲属的18—28S rRNA的有转录活性的基因数目和活性强度均比正常人为低。

高发家系的遗传标志的研究是国内外许多学者关注的课题，虽然至今尚未找到理想的标志，但是可预期不久的将来随着DNA分析技术在精神疾病中获得应用，限制性内切酶片段长度多态性（RFLP）这个遗传标志将会为分裂症高发家系研究带来美好前景。

四、高风险儿童

概念 高风险儿童（high-risk children）是指父母双方或父母一方患精神分裂症的子女，这些子女对分裂症具有高患病风险。一般群体中精神分裂症患病风险不到1%，而分裂症先证者的子女患病风险为13.7±1.0%，如果父母双方均为分裂症，则子女发病风险可高达40—68%。所以，高风险儿童的研究不仅对遗传病因探讨有帮助，而且更有利于提高人类的精神素质。

研究方法 高风险研究Sobel, D早已在1931年开始，但他的研究工作未能继续。实际上Fich, B（1959）和Mednick（1962）的研究为最早，Mednick应该算是分裂症高风险研究的先驱者，他首先采用前瞻性研究方法。所谓前瞻性研究，就是对分裂症患者的子女自幼就开始进行连续数十年

随访，直至他们达到发病危险期，并与正常父母的子女作比较，从而分析各种可能的致病因子。优点在于消除主观影响，因为从幼年调查起，调查者、提供信息者以及对象本身均不知将来会不会患病；其二调查过程中对象没有受服精神药物和住院的影响；其三每段时期调查的情况均是“当时”的，而不是回忆“过去”，调查资料更为可靠和客观；其四可采用统一的调查格式和方法，便于比较和分析。

这种研究方法虽然克服了以往的“回顾性研究”的不足。有关高风险的研究方法有两种，一种是回顾性研究，一种是前瞻性研究。

回顾性研究的概况 这类研究报告较多，并大多数发表于早期，如 Mednick 统计一般群体中分裂症发病率为0.29%，而双亲之一患分裂症，则子女发病率上升为 16—21%；Rosenthal 研究双亲都是分裂症的子女，发病率是 35—45%。尽管双亲均患病的家庭不易收集，但也有不少报告，如 Kahn (1923)调查 8 个家庭，包括两组双生儿在内共有子女 21 人，其中 7 人患分裂症；Schultz(1940) 收集 23 个家庭，在 60 名子女中有 13 人为分裂症；Elsässer(1952) 报告了 15 个家庭，子女 72 人中12人患分裂症；Lewis (1957)报告了 7 个家庭，子女 27 人中 4 人患分裂症。国内的研究首先是纪明等(1964)的工作，他们调查 91 名年纪大，诊断明确的分裂症患者与正常人婚配后，子女（均在 20 岁以上）的发病情况，其中儿子 220 名，77 人患分裂症(35%)，女儿 195 名，41 人患分裂症(21%)。此后，查富树(1982)、邝培桂(1983)及许家驹(1983)均有报告。国内外的研究结果一致，均支持遗传病因观点。

五、高风险的前瞻性研究

最早进行大规模的高风险前瞻性研究的是 Mednick，他的研究计划自 1962 年开始，至 1982 年结束。在丹麦的哥本哈根近郊的州立精神病院中选择有 10—18 岁子女的女患者，然后经两名医生确诊为分裂症者列为研究对象，被选择的对象共有子女 207 名，称为高风险儿童组（high risk group，简称 HR）。并且把 HR 组分为两类，一类已经有患者（high risk with disease），一类无患者发现（high risk without disease）。另取各种情况相匹配的对照组儿童 104 名，要求对照组儿童的父母、祖父母均无精神病史，称为低风险儿童组（low risk group，简称 NC）。对上述 3 组的 311 名儿童于同一天内进行身长、体重、精神检查等项目检测。七年后进行追踪调查，在 311 名中有 20 名患精神病，包括精神分裂症在内，13 例已经住院治疗、7 例在家中（这 20 例患者理应属 HR 组，但原文未说明）。经比较表明：有发病者 HR 组的分裂症母亲比非发病组的母亲有早入院治疗的倾向，另外在发病者 HR 组中儿童在产前及分娩时障碍较多见，如缺氧、产程过长、胎盘异常等，这是 1969 年随访情况。

对 Mednick 后期的研究情况，国内顾牛范等(1984)作了进一步介绍。到了 1972 年止，Schulsinger 报道 HR 组的 207 名中，除了拒绝随访和迁居国外之外，实际随访 173 名中 10 例死亡（7 例自杀），而 NC 组中实际随访 91 名，其中无一人死亡。经疾病诊断检查，HR 组中被诊断为分裂症和边缘性分裂症达 70 人，占 40.5%，而 NC 组中仅有 5 人诊断为分裂症和边缘性分裂症，占 5.5%，1980 年由于经费原因，不能继续大规模的随访。他们从 1972 年被诊断为分裂症、边缘分

裂症和无病的样本中随机选择10例、10例和16例对象作随访。用同样方法作检查，结果10例分裂症中9例仍诊断为分裂症，16例无病者中13例仍正常，仅3例疑为分裂症，而原诊断为边缘型分裂症10例中大多数转为正常。对1972和1980年的差异，Schulsinger认为1972年被观察对象的人格发育尚未成熟，社会适应能力低，以及滥用精神药物等致使边缘型分裂症诊断扩大化。为此认为1980年资料较为正确，计算的患病率为14%。提出如下观点：发病较早且精神症状严重的母亲，其子女易患分裂症；幼年与父母分居者，在学校里属顽劣儿童和不善实际的儿童易患分裂症。

另后期工作又增加了CT检查，发现分裂症患者出生时产伤并发症较多，且脑室扩大较明显，边缘型分裂症的产伤较少，脑室扩大也不明显，而正常者介于两者之间。所以Schulsinger提出假设：认为分裂症和边缘分裂症患者具有相同的遗传素质(分裂症基因)，边缘型是纯合子的表型，当分裂症基因加上中枢神经系统损害(产伤、病毒感染和脑室扩大)的影响，在临床上即出现分裂症的精神症状。而无分裂症基因者，即使受到中枢神经系统损害也不会患分裂症。

另外还有一些作者的研究，未能查到最终结果的文献，故仅能介绍他们中期的研究情况。

Erlenmeyer-Kimling和Rainer选择5个组：①分裂症母亲的子女组(44名)。②分裂症父亲的子女组(23名)。③双亲均分裂症的子女组(13名)。④非分裂症的精神病患者的子女组(25名)。⑤正常者的子女组(100名)。前3组为高发组，后2组为对照组，尤其第3组系最高发组(highest risk group)。结果双亲之一患分裂症组的子女有10—16%患分裂症，若包括各类精神障碍有10—30%，高于对照组。

Anthony的工作，分为三个组，双亲之一患分裂症的实验

组；双亲之一患有结核等躯体疾患的比较组；另一个双亲正常的对照组。各组儿童数分别为 137 名，61 名和 48 名。初步预报结果是实验组和比较组在精神生理学的检查项目和皮肤电传导反应上较差，而且实验组的子女对亲人的感情疏远。

日本网琦的工作，研究组分为 4 岁 10 名，6 岁的 10 名，4 岁组的母亲患分裂症 6 名，父患分裂症 4 名，6 岁组中父和母患分裂症各 5 名。对照组中 4 岁 20 人，6 岁 20 人。网琦作了智能方面的比较，在 4 岁组之间比较“词的理解”和“图的类比”两项，在 6 岁组之间比较“词的表达”和“动作表达”两项，结果是研究组均比对照组成绩为差，有显著差别。

最近，Erlenmeyer-Kimling 又报道近期有关高风险的研究工作，他们工作从 1971 年开始，选择 7—12 岁儿童为对象，根据父母患病者与不患病者分为高发组和低发组，把患有精神发育迟缓或精神病者的儿童除去，父母均是 1971—1972 年住人精神病院的患者，疾病诊断标准采用研究用诊断标准(RDC)。经 RDC 诊断为分裂症或分裂情感性精神病（主要是分裂症）的父母的子女有 63 人；RDC 诊断为情感性精神病或分裂情感性精神病(主要是情感性精神病)的父母的子女有 43 人；双亲正常的子女 100 人。上述 3 组分别称为 HR 组、AFF 组和 NC 组。

到 1985 年 Erlenmeyer-Kimling 报告随访结果，先采用《全面性行为适应量表》(Behavioral Global Adjustment Scale, BGAS）对各组子女进行测定，结果列于表 2-36，表中“1—2”为至少有一方面机能存在严重损伤；“3”为有相当方面机能受到中度损伤；“4—5”为所有方面机能均是优等。由表 2-36 可见，HR 组的儿童在行为机能方面受严重损伤者最多，NC 组受损伤最少，AFF 组居中，而行为机能最优秀者 NC 组最多，HR 组最少，AFF 组也居中。

表 2-36　各组儿童中 BGAS 评分的分布

组群	BGAS 评分			
	总数	1—2	3	4—5
HR	51	29%	43%	28%
AFF	32	13%	31%	56%
NC	90	2%	21%	77%

另外再测定 4 项生物行为项目：皮肤电传导反应；神经运动发育和机能；皮层事件相关电位及注意力和信息处理。在各组中作比较，结果列于表 2-37，由表 2-37 可见 HR 组与 NC 组比较，4 项中有 3 项有显著性差异，说明高发组和低发组的子女在行为上就有差异。

表 2-37　4 项行为测定结果和每项与 BGAS 评价的相关

行为项目	组间差异		与 BGAS 评价的相关
	HR 与 NC	HR 与 AFF	
皮肤电传导反应	无	无	无
神经运动机能	有	无	间接
皮层事件相关电位	有	?	?
注意力和信息处理	有	有	有

由此可见，高风险的前瞻性研究是一种非常有效研究的方案，对精神分裂症的致病因子的探讨和优生学的实施都会起很大作用。

第六节　生物学标志的研究

生物学标志应该包括两个方面，即生物脆弱性特征（biological vulnerability traits）和遗传标志（genetic markers）。前者一般指与遗传病有关的一些生物学特性，但是对控制这

些特性的基因的传递规律或在染色体上的定位尚不清楚，例如肤纹、代谢产物、生理指标、脑室大小等；后者指的是一些生物学性状，已了解其基因在染色体上的位置和传递规律，例如HLA、色盲、Xg 血型等，又可称为基因标志。

生物学标志的研究在于探索与某种遗传病的联系，而且更适合于那些病因还不明的遗传病，如果在研究中能获得一种生物学标志与疾病存在着非随机的联系，通过这种标志的测定，就可以辅助诊断疾病，预测子代的患病风险，以及探讨病因。

常用研究方法是关联分析和连锁分析，对于两个样本之间的比较可采用关联分析，对于家系资料可采用连锁分析。在精神分裂症中已开展较多的生物学标志研究，虽然至今尚无突破性进展，但仍然是本症的重要研究课题，有关目前研究情况的介绍如下。

一、HLA 抗 原

HLA 抗原又称人体白细胞抗原，是人类主要组织相容性系统，经遗传学研究表明，它是一个多座位复等位基因遗传系统，在迄今所知的人体遗传系统中，具有最复杂的多态性。HLA 遗传区域系在 6 号染色体的短臂上。目前已检出的 90 多种特异性 HLA 抗原分别位于 HLA-A、B、C、D 和 DR 座位上，可能的表现型达数亿种之多，因此，在医学遗传学研究中引人瞩目，成了生物学标志的必备研究工具。

HLA 抗原与遗传病的关联研究开展较多，精神分裂症的研究在国外始于 1974 年，国内于 1980 年开始。但是世界各国研究结果相比较均不一致，这可能与种族差异和精神分裂症的疾病异质性等有关。国外一些研究结果列于表 2-38。由

表可见每份资料均有关联的 HLA 抗原，但是关联的HLA抗原不全一致，因而提出精神分裂症可能不是与某 HLA 抗原相关联，也许与 HLA 的遗传区域有连锁，有待于分裂症家系的连锁分析来证实。

国内研究始于1980年，上海中心血站赵桐茂与上海市精神卫生中心夏镇夷等合作，检测33例慢性精神分裂症患者的 HLA 抗原并与221名正常人相比较，共检测 HLA 的A和B

表 2-38　精神分裂症与 HLA 抗原的关联研究

作者	研究的精神分裂症患者数目	结果	相同 HLA 抗原
1.Cazzullo 等(1974)	53 例精神分裂症	与对照无差异	
	28例青春型分裂症	↑A1，青春型	
	20例妄想型分裂症	与妄想型相比较	
2.Eberhard 等(1975)	47 例慢性分裂症	↑A9	A9 = Aw23 + 24
		↑A5	A5 = B5
		↑Aw19	Aw19 = A29 - Aw34
3.Bennahum 等(1975)	15 例精神分裂症	↓A8	
4.Smeraldi 等(1976)	70 例慢性分裂症	↑A11	A10 = A25+A26
		↓A10	
	48例青春型分裂症	↑A1，青春型与	
	22例妄想型分裂症	妄想型相比较	
5.Smeraldi 等(1976)	144 例精神分裂症	↑A10	A10 = A25+A26
		↑B27	
		↓A11	
		↓Bw15	
		↓Bw35	
	97例青春型分裂症	↑A1，青春型与	
	42例妄想型分裂症	妄想型相比较	
6.Smeraldi 等(1976)	33 例精神分裂症	A1 与氯丙嗪治疗效果好有关，A2 与氯丙嗪治疗无效有关	

表 2-38 （续）

作 者	研究的精神分裂症患者数目	结果	相同HLA抗原
7.Ivanyi 等(1976)	148 例精神分裂症	↑28	
8.Ivanyi 等(1977)	40例妄想型分裂症	↑Cw4	
		↑B18	
		↓B7	
		↑A9	
		↓Cw5	
9.Bennahum 等(1977)	38 例慢性精神分裂症	↓A11	
		↓B7	
		↓B8	
		↑Bw17	
10.Mercier 等(1977)	30 例精神分裂症		
	15例妄想型分裂症	↑A9，妄想型中	A9 = Aw23 + Aw24
	15例青春型分裂症	↑A5，青春型中	A5 = B5
11.Jwlien 等(1977)	65 例精神分裂症	↑A9	A9 = Aw23 + Aw24
	38例妄想型分裂症	↑A9，妄想型中	
	27例青春型分裂症		
12.McGuffin 等(1978)	80 例精神分裂症	↓Aw29	
		↓Bw17	
		↑Bw5	Bw5 = Bw35
	57例具有一级症状	↓Bw17	
		↑A1	
		↓A2	
13.Kyner 等(1978)	20 例精神分裂症	↓A1	
		↑A2	
		↑B5	
		↑Bw17	
14.Ivanyi 等(1978)	200 例精神分裂症	↑A28	
		↑Cw4	
		↑B18	
		↑Cw2	

表 2-38 （续）

作 者	研究的精神分裂症患者数目	结果	相同HLA抗原
14.Ivanyi等(1978)	200 例精神分裂症	↓A11 ↓Bw16 ↓Bw21	
	159 例妄想型分裂症	↑A28 ↑Cw4 ↑B18 ↓A11 ↓B16	
	13例青春型分裂症	↑A1，青春型与妄想型比较	
15.Crowe 等(1978)	45 例精神分裂症	↑Aw9 ↑B14 ↑Aw30 ↑Aw32	
16.Book 等(1979)	遗传隔离区的 9 例精神分裂症与 26 名非分裂症亲族比较	无差异	
17.浅香照雄等(1979)	136 例精神分裂症	↑A9 ↑A10 ↓B40 ↑Bw54	
18.Luchins 等(1980)	92 例黑人精神分裂症	↑A2	
	38 例白人精神分裂症	↑B5	
19.Мимкевиц(1981)	47 例精神分裂症	无差异	
20.Adler 等(1985)	24 例精神分裂症	无差异	

两个座位的 9 个特异性抗原，结果 A9 和 B15 的频率升高，A2 和 B15 的频率下降，经统计学处理，仅 B15 有显著性意义，其相对危险率(RR)为 2.39。1981 年江三多等再次与赵桐茂合作，检测住院精神分裂症患者 57 例的 HLA 抗原分布，与 128 名正常人相比较，共检测 HLA 的 A 和 B 两个座位的特异性抗原 22 个，结果有统计学意义是 A3 和 B22 的频率升高，A2 和 B35 的频率下降，其相对危险率分别为 12.23、2.65、0.49 和 0.12。

1984 年黄万生等报道朝鲜族精神分裂的 HLA 研究，患者 47 例，正常对照组 20 名，共检测 HLA 的 A 和 B 座位特异性抗原 11 个，发现 B15 和 A9 抗原频率在分裂症患者中升高，但也仅 B15 有统计学意义，其相对危险率为 21.40，与上海第一次的工作相吻合。

上述国内外研究表明目前尚未发现一个有关 HLA 特异性抗原与精神分裂症疾病之间存在着显著的关联的例子。

二、红细胞血型

ABO、Rh、MN、P、Kell、Lewis、Duffy、Xg 等 20 多种红细胞血型，其遗传方式均遵循孟德尔规律，也是一种很好的遗传标志。在精神分裂症中研究最多的是 ABO 血型，曾发现 A 型在患者中的分布频率为高 (Czechowicz 和 Paman, 1972; Mendlewicz 等, 1974)，但是有更多报道不支持他们的结果 (Peterfy 等 1976; Irvine 等, 1965; Master, 1967; Dutta 等, 1973; Flemebaum 等, 1976; McGuffin 等 1977)。

国内许家驹和江三多 (1981) 研究 552 例分裂症患者的 ABO 血型分布，仅发现 AB 型的人比 O 型和 B 型的人更易罹患青春型分裂症。

三、血清型 Gm、Km 和 Gc

人体血清型 Gm 系统和 Km 系统是人类免疫球蛋白中两个主要的遗传标志，至今已检出的 Gm 因子有 Gm(a)、Gm(f)、Gm(x) 等 20 个左右，Km 因子有 Km(1)、Km(2) 和 Km(3) 等 3 个。由于具有遗传上的多态性，因而也广泛应用于遗传病的关联研究。至于在分裂症中应用甚少，Propert (1983)曾报道慢性分裂症与 Gm、Km 之间无关联。国内赵桐茂、江三多等 (1981) 对 33 例慢性分裂症患者作了 Gm 和 Km 的关联分析，结果如表 2-39。

表 2-39 精神分裂症和正常群体血清型 Gm、Km 的频率和相对危险率

表现型	分裂症患者 (N = 33)		正常群体 (N = 200)		相对危险率 (R.R)	χ^2	P
	N	%	N	%			
Gm:							
afb	7	21.21	48	24.00	0.85	0.12	>0.50
ag	5	15.15	46	23.00	0.60	1.02	>0.25
afbg	13	39.39	44	22.00	2.30	4.64	<0.05
axg	5	15.15	32	16.00	0.94	0.02	>0.90
afxbg	2	6.06	20	10.00	0.58	0.16	>0.50
a	0	0.00	5	2.50	0.00	0.07	>0.70
abg	0	0.00	2	1.00	0.00	0.20	>0.50
ab	1	3.03	1	0.50	6.22	0.20	>0.50
afxg	0	0.00	1	0.50	0.00	1.08	>0.25
afxb	0	0.00	1	0.50	0.00	1.08	>0.25
Km:							
Km(1)	22	66.67	120	60.00	1.33	0.53	>0.25

由 2-39 表可知，在 Gm 因子中表现型 afbg 与分裂症患者有关联，其相对危险率 2.30(P < 0.05)，说明有 afbg 表

型的人患分裂症的可能性相对比无此表型的人高130%。Km因子与分裂症患者无关联。

Gc是血清中的一种型特异性组分，更确切地称为维生素D结合蛋白。Book (1978) 在瑞典北部的一个隔离种群中进行遗传流行病学研究时，发现分裂症患者与血清型中Gc^2因子有关联。以后Beckman (1980) 重复Book的工作，检测47例分裂症的Gc型，结果患者组中Gc2-1型为15例(31.1%)，Gc2-2型为2例(4.3%)；2361例对照中，Gc2-1型为954例(40.4%)，Gc2-2型为156例(6.6%)，无统计学上显著性差异，与Book工作不一致。

四、外周血白细胞的荧光核酸分析

生物的遗传物质是DNA，分裂症的病因中有遗传因素，也应该反映出核酸代谢的异常。江三多等(1982)采用荧光显

表2-40 慢性分裂症患者和

每100只细胞中荧光核酸的积分	男性 ($\bar{x}\pm SE$)	
	正常人(N = 30)	分裂症患者 (N = 30)
中性分叶核白细胞		
DNA 积分	283.33±3.94	214.67±3.63
RNA 积分	0.27±0.13	1.53±0.35
淋巴细胞		
DNA 积分	286.53±3.07	208.20±2.41
RNA 积分	3.93±0.65	29.73±2.56

微术分析慢性分裂症患者外周血白细胞内DNA和RNA的变化，选择患者和正常人各60例，男女各半。患者的病程为13—33年，无其他躯体疾患并停服精神药物半年以上，标本制备按修改的Lewis方法，以荧光染料吖啶橙(acridine ora-

nge）为探剂，在紫外光的激发下，DNA 发黄绿色荧光，RNA 发红色萤光，用计数积分法对 DNA 和 RNA 的含量作半定量。结果表明慢性分裂症患者与正常人有差异，患者的 RNA 具有较高积分，DNA 反而降低，说明分裂症患者的核酸代谢有异常（如表 2-40）。苏联学者 Пивоварова（1974）和 Богданова（1973）曾应用放射性同位素方法，阐明分裂症患者的淋巴细胞培养，其 DNA 的合成速度和细胞分裂指数都比正常人为低，而 RNA 的含量比正常人为高。与以上结果均一致。

另外江三多等（1982）还观察分裂症患者的细胞形态，发现患者的中性分叶核白细胞具有核膜粗糙性（16.13%）与正常人（2.63%）比较有显著性差异。

五、各种酶活性的分析

人体生化代谢过程中各种酶均是由基因所制约，若基因

正常人的荧光核酸的比较

	女性（$\bar{x}\pm SE$）		
P	正常人（N＝30）	分裂症患者(N＝30)	P
<0.001	285.47±4.38	250.93±5.07	<0.001
<0.01	0.27±0.16	1.93±0.50	<0.01
<0.001	289.0±3.05	261.20±4.59	<0.001
<0.001	8.13±1.18	25.63±3.16	<0.001

发生突变必然导致酶的结构或活性的变化。遗传病中开展酶活性的研究，在于寻找一种酶的变异与疾病之间的关联。对分裂症亦已开展较多酶学研究，例如血小板单胺氧化酶（MAO）、血浆胺氧化酶（PAO）、血浆多巴胺 β 羟化酶（DBH）、

表2-41 精神分裂症患者的血小板 MAO 活性研究(自 DeLisi,1982)

编号	作者	患者服药情况	与对照组比较的 MAO 活性
1	Murphy 和 Wyatt(1972)	服药和不服药	降低
2	Wyatt 等(1973)	6/13是随意服药	降低
3	Shaskan 和 Becker(1974,1975) Becker 和 Shaskan(1977)	不服药	无差异
4	Meltzer 和 Stahl(1974)	服药	降低
5	Friedman 等(1974)	不服药	无差异
6	Nies 等(1974)	不服精神药物	降低
7	Zeller 等(1975)	服非精神药物	降低
8	Bailey 等(1975) Owen 等(1976) Brockington 等(1976) Joseph 等(1977)	随意服药	无差异
9	Takahashi 等(1975)	服药和不服药	服药的降低 不服药的无差异
10	Murphy 等(1974) Murphy 和 Wyatt(1975) Wyatt 和 Murphy (1975) Wyatt 等(1975) Wyatt 等(1975) Wyatt 和 Murphy(1976)	服药和不服药	降低
11	Schildkraut 等(1976) Orsulak 等(1978)	服非精神药物	非所有个体有差异 有幻觉者降低
12	Domino 和 Khanna(1976)	不服药	降低
13	White,Moloud 和 Davidsow (1976)	服药	无差异
14	Belmaker 等(1976) Belmaker 等(1977)	服药	无差异
15	Sullivan, Stanfield 和 Dackis (1977)	服药	降低
16	Sullivan 等(1978)	服药	降低
17	Demisch 等(1977)	服药	非所有个体有差异,妄想型显著性降低

表 2-41 （续）

编号	作　　者	患者服药情况	与对照组比较的 MAO 活性
18	Landowski (1977)	服非精神药物	无差异
19	Shohmori 等(1977)	服非精神药物	降低
20	Berger 等(1978)	服药	降低
21	Potkin 等(1978)	服药	降低
22	Groshong 等(1978)	服药	无差异
23	Van Valkenburg 等(1978)	不服精神药物	降低
24	Friedhoff 等(1978)	服药和不服药	无差异，仅服药者降低
25	Banki(1978)	服非精神药物	无差异
26	Kurilova 等(1978)	服药	男性患者降低女性不降低
27	Book 等(1979)	一个家庭服药	降低
28	Van Kammen 等(1978)	不服药	无差异
29	Mann 等(1979)	不服药	无差异
30	Bond 等(1979)	大部分不服药	无差异
31	Meltzer 等(1980)	服药	降低
32	Barton 等(1980)	服药	降低
33	Barton 等(1980)	不服药	仅有家族遗传史的患者降低
34	Docherty 等(1979)	服药	男性患者降低
35	Eckert 等(1980)	服非精神药物	无差异
36	Zeller 等(1980)	服药和不服药	降低
37	Zizolfi 等(1979)	不服药	增高
38	Bridge 等(1981)	服药	老年患者降低

血清肌酸磷酸激酶（CPK）等。国外对 MAO 活性研究较多，也认为是最有意义的标志，首先由 Murphy 和 Wyatt (1972)报道慢性分裂症患者血小板 MAO 活性降低，以后开展大量工作，有关研究结果列于表 2-41。

关于精神分裂症患者的 MAO 活性的研究从 1972 年到 1981 年已有 38 篇报告，其中活性降低有 25 篇，增高 1 篇，无

差异12篇。在活性有所降低的25篇中，完全不服任何药物而活性降低者仅有5篇，因此总的趋势看，分裂症患者的MAO活性是降低的,但还须排除药物造成的可能性。

国内对酶活性研究也开展了不少工作，有关结果列于表2-42。

表 2-42 精神分裂症与酶活性

作　者	研究的酶	结　　果
黄明生等(1980)	腺嘌呤核苷酸脱酰胺酶	明显高于对照组
黄明生等(1980)	乳酸脱氢酶	与对照组无差异,但同功酶 LDH3↓,LDH5↑
黄明生等(1984)	胆碱酯酶	明显低于对照组
匡培根等(1982)	多巴胺-β-羟化酶	低于对照组,但无统计学上显著性的差异
黄明生等(1980)	单胺氧化酶	低于正常值
孙海棠(1982)	单胺氧化酶	无差异
王有德等(1985)	单胺氧化酶	低于正常值

上述一系列研究提示，目前在分裂症中尚未找到一个与本症明显关联的酶,有待进一步工作。

六、肤 纹 分 析

肤纹是一种遗传性状，往往遗传性疾病可引起肤纹的变异，尤其是染色体畸变的疾病如此。国内已报道四篇有关分裂症患者的肤纹分析。刘希贤等(1982)在340例分裂症患者中发现通贯掌出现率低于正常人,而a-b的TRC和TFRC明显高于正常人,另外指纹的简斗型出现率减少,嵴纹离解现象有较高出现率;刘土协等(1982)分析200例分裂症,也发现指嵴纹离介率增高，atd角增大;高仑山等(1983)也发现200

例分裂症患者中掌纹可作为分裂症的重要特征，斗型减少，弓型和箕型增多也为常见；最近冯志颖等(1986)报道，在275例分裂症患者中皱褶掌在男女中出现率11.7%和40.4%，而对照组仅2.3%和4.8%，指掌嵴纹离解出现率分别为12.6%和3.5%，对照组的男女为2.0%和0.7%，有差异。

所以分裂症患者与正常人之间有差异，可归结为患者的①atd角增大。②双手皱褶纹出现率增多。③指掌嵴纹离解现象出现率高。④指总嵴纹计数(TFRC)增高。⑤斗型减少，弓型和箕型增多。但是，虽然患者和正常者之间在皮肤纹理上有差异，但是对于单个个体来说，其变异的范围太大，所以目前尚未能找出分裂症特异性肤纹可做为辅助诊断指标。

七、CT的研究

精神分裂症患者的脑结构研究起于本世纪20年代，由Jacobi 和 Winkler 应用气脑造影术(PEG)检查慢性分裂症患者，发现脑室扩大。直到近年来，随着应用技术的发展，于1976年 Johnstonse 首先用电子计算机断层扫描技术（computed tomography, CT）检查17例慢性分裂症患者，发现他们中8例的脑室比正常对照组为大。1979年美国 Weinberger 进一步研究58例慢性分裂症患者，52%患者的脑室-脑比率(VBR)超出均值。

国内于清汉等（1983）分析20例衰退的分裂症患者的CT检查结果，同样发现30%患者具有皮质萎缩和脑室扩大。1985年张泰鹏等研究33例符合 DSM-III 诊断标准的分裂症，再次证实患者脑室系统的扩大和皮质萎缩，第三脑室的大小属不正常者占36.4%，外侧裂的宽度显示100%不正常，因此提出3点结论：①与对照组比较，分裂症患者有脑中心性

萎缩和皮质萎缩。②脑中心性萎缩和皮质萎缩与病程间无正相关。③脑中心性萎缩和皮质萎缩与患者年龄间也无相关性。另外张良栋(1987)报道64例分裂症的CT检查结果，观察到患者的脑沟宽度和第3脑室的宽度与正常人有差异，以及在第3脑室两旁的脑CT密度与正常人有差异。关于分裂症家系的CT研究，顾牛范等(1987)报道，他们分析9个高发家系的24例患者、一级亲属正常成员16人和正常对照组40人，结果表明患者组的脑室脑比值(VBR)和第3脑室宽度最大，亲属组居中，正常对照组最小。提示第3脑室扩大可能是分裂症发病的一个器质易感因素，在此基础上加上其他因素，可能导致发病。

应用双生儿法，分析分裂症患者的CT研究在国外已开展，Reveley等(1982)观察MZ的分裂症患者CT，并以正常MZ和DZ为对照，结果如表2-43。

表2-43 双生儿中总脑室容积(total ventricular valume, TVV)

双生儿类型	个体数	年龄±SE(岁)	平均值±SE(voxels)	双生儿对内平均差异±SE	双生儿中相关系数r
MZ中分裂症患者	11例	39.0±3.3	1307±284	418±107.1	0.78
MZ中非分裂症者	11例	39.0±3.3	1033±195		
正常的MZ	11对	41.0±4.4	725±122	128±23.5	0.94
正常的DZ	11对	39.9±11.7	872±104	368±121.8	0.33

Reveley选择11对分裂症非同病一致的单合子双生儿(MZ)，和各11对健康的MZ及DZ，用CT检查并比较总脑室容积(TVV)，用voxels表示TVV的大小，1 voxels = 0.15 × 0.15 × 1.0cm = 0.0225cm³，结果发现TVV是精神分裂症MZ大于对照组的MZ($P < 0.05$)，也大于所有对照组双生儿($P < 0.025$)。同时非同病一致的MZ两个孪生成员

的双生对内变量最大，一方面提示分裂症与脑室扩大有关，另一方面，由于他们之间一个患病，一个正常，导致双生对内差异很大。也许这种差异与病毒感染、代谢异常，产前和围产期损伤和各种不良社会心理影响等致病因素有关。

关于脑室大小与遗传的关系，由表2-43可见在正常MZ和DZ中相关系数分别为0.94和0.33，根据MZ时 $h^2=r$，和DZ时 $h^2=2r$，可计算出各自的遗传率（h^2）为94%和66%，说明人类总脑室容积(TVV)是一种遗传性状，其容积大小由遗传因子决定，遗传率在66—94%左右。

由此可见，应用CT检查脑室脑比值这一个很有前途的生物学标志，值得扩大样本，结合家系连锁分析法、双生儿法和寄养子法作进一步的深入研究。

八、染色体研究

染色体研究早在本世纪的60年代即已展开，但至今尚未找到特异性的变异。有关研究情况介绍如下。

性染色质研究 分裂症患者的性染色质(sex chromatin)研究首推1958年Lasersohn的工作，他观察10例男性分裂症，10例正常男性，发现细胞中性染色质发生率正常人为3%，患者为2%。以后的数篇报告列入表2-44，总计1 068例男性分裂症患者中9例异常，占0.84%；在402例女性分裂症患者中2例异常，占0.50%。

性染色体研究 性染色体的研究开始于Raphael(1963)对10例男女分裂症患者的观察，发现1例为性染色体异常者，经染色体核型分析为Klinefelter综合征。结果如表2-45。

以后世界各国学者在精神病院中开展许多性染色体研

表 2-44 精神分裂症患者的性染色质研究（自 Raphael, 1963）[1]

精神分裂症	男性			女性		
	观察数	异常数	%	观察数	异常数	%
1.Cowie 等(1960)	22	0		20	0	
2.Carr 等(1961)	163	0		—	—	
3.Jagiello(1961)	530	5(5+)		—	—	
4.Barr 和 Carr(1962)	—	—		277	1(1++)	
5.Tedeschi 和 Freeman (1962)	248	3(3+)		—	—	
6.Raphael(1963)	105	1(1+)		105	1(1++)	
总和	1 068	9	0.84	402	2	0.50

1）（+）表示有一个性染色质，（++）表示有两个性染色质。

表 2-45 Raphael 研究的 10 例精神分裂症患者染色体结果（1963）

编号	性别	染色体数目分布[1]				观察细胞总数	诊断
		<45	45	46	47>47		
1	女		2(1)	31(15)		33	正常女性
2	女			32(14)		32	正常女性
3	女		2(1)	32(8)		34	正常女性
4	女		2	24(6)	1	27	正常女性
5	女			11(8)		11	正常女性
6	男	1	2(1)	30(13)	1(1)	34	正常男性
7	男		1(1)	2(2)	44(31)	47	47, XXY
8	男			30(11)	1(1)	31	正常男性
9	男	1	3(1)	29(13)	2(1)	35	正常男性
10	男	1(1)		21(10)	1(1)	23	正常男性

1）（ ）表示作核型分析的细胞数。

究，然而大量工作表明精神分裂症与性染色体畸变之间无明显关联。

国内工作同样表明上述观点，仅发现伴有精神障碍的性染色体异常者 25 例，其中 Turner 综合征 8 例，Klinefelter 综合征 13 例，XYY 综合征 2 例，以及真性两性畸形 1 例。

最近，Nanko(1985) 对精神病院中 8 000 例住院患者作了染色质检查，发现 46 例是性染色体异常，然后分析这 46 例患者在各类精神疾病中的分布，并与群体资料相比较，结果列入表2-46。

表 2-46　性染色体异常者在各类精神疾病中分布

精神疾病	性染色体异常 N = 46(%)	一般群体资料 N = 7 473(%)	显著性差异测验
精神分裂症	33 (72)	5 567(75)	无差异
(嫁接性精神分裂症)	6 (13)	206 (3)	P<0.001
躁狂忧郁症	1 (2)	291 (4)	无差异
癫痫	1 (2)	256 (3)	无差异
器质性精神病	4 (9)	427 (6)	无差异
其他精神病	1 (2)	95 (1)	无差异
酒和药物依赖	1 (2)	349 (5)	无差异
精神发育迟缓	5 (11)	351 (5)	P<0.05

由表可见，虽然分裂症患者中性染色体异常者最多（占72%），但与一般群体中分裂症的随机分布(75%)无差异，说明性染色体异常与分裂症之间并无直接联系，而提示性染色体异常与嫁接性精神分裂症和精神发育迟缓两类疾病有联系。

常染色体研究　精神分裂症的常染色体研究开展不多，国内于 1981 年陈一鸣等首先报道 70 例分裂症的染色体G带的分析，结果未发现患者的性染色体和常染色体数目或形态有特异性改变。此后张兆麟等(1986)对 7 例分裂症患者作了姐妹染色单体交换率(SCE)的研究，发现患者的 SCE 频率比对照组高。此工作不足在于病例太少，以及没有排除精神药物导致的可能性，有待深入研究。

这方面引人注目的工作是洪美玲等(1986)对 48 例(男性

32 例、女性 16 例)分裂症患者的染色体C带的分析，发现 10 例患者的 9 号染色体臂间倒位，占 20.8%；而对照组 37 例中只有 1 例倒位，占 2.7%，有显著性差异 ($P < 0.05$)。此结果与 Axelsson (1981) 研究 54 例男性分裂症患者有 7 例 (13.0%)发生 9 号染色体倒位相一致。但是值得注意的是，此工作是用 5% $Ba(OH)_2$制备C带，这种方法往往容易出现倒位假阳性，而用 0.075mol/L 的 NaOH 制备C带的结果较可靠。如果用 $Ba(OH)_2$ 和 NaOH 同时对一批标本作C带分析，在同一个分裂症患者中均显示 9 号染色体倒位，并有如此高的频率就可以为分裂症的 DNA 分析提供基因探针，也就是可用 9 号染色体的有关 DNA 片段作探针，开展分裂症的基因诊断的研究。

上述各种生物学标志的研究，尽管至今在分裂症中无突破性进展，但是生物学标志探索仍然是分裂症病因研究的主要课题。尤其近年来开展的重组 DNA 技术为该项研究提供了十分有效的研究手段。预期，以 DNA 分析为标志的新遗传学将会为分裂症的生物学标志研究开拓新的途径。

第七节 遗 传 方 式

精神分裂症的遗传因素研究经 70 多年来国内外学者的大量工作获得许多论证。然而，对本症的遗传方式却尚未有定论，仅仅提出各种假设，还处于讨论和继续探索阶段。这方面研究进展的缓慢可能与本症的特殊性有关，这种特殊性表现在发病年龄上。一些目前正常者不等于以后不会发病，计算发病率可造成偏差；另一个更重要问题，本症可能并不是一个独立疾病单元，而是一组混杂的疾病。在家系调查工作中经常发现分裂症先证者的家属中有情感性精神病、精神发育

迟缓、癫痫等患者。说明分裂症是一种异质性疾病。这就给遗传方式的分析带来极大困难。

目前提示3种有关遗传方式的假设，分述如下。

一、单基因遗传

认为分裂症是由常染色体上某座位的“分裂症基因”所致。

首先是 Kallmann(1953) 提出“分裂症基因”是单个隐性基因，具有纯合隐性基因的个体将发病。此后，Slater(1965) 在 Böök(1953) 的工作基础上提出“分裂症基因”是不完全显性的单个主基因，形成所谓 Slater-Böök 的遗传模式。此模式认为分裂症基因S属显性基因，可组成三种基因型 SS Ss 和 ss，如果基因型为纯合子SS时，100%发病；为杂合子 Ss 时，个体不一定会发病，因为显性基因S有一定外显率，ss的基因型为正常者。他们假设S基因频率为p，其等位正常基因(s)的频率为1—p，再设S基因在杂合子状态时外显率为m，那么分裂症的群体发病率为 $p^2 + 2mp(1 - p)$。当 $m = 1$ 时，为显性遗传；$m = 0$ 时，为隐性遗传；$m = 0 - 1$ 时，为中间遗传(intermediate inheritance)，此就是 Slater-Böök 遗传模式。经 Slater 的计算表明，分裂症的S基因频率p为0.015，外显率m为0.26，由此估计的理论发病率：父母一方患分裂症的子女发病率为14.3%，父母双方患分裂症的子女发病率为39.6%，分裂症患者的同胞发病率为14.4%。此预期各种发病率与实际调查的发病率16.4%(Kallmann,1953)、39.2%(Elsässer, 1952)、14.2% (Kallmann, 1953) 比较一致。所以按此模式计算，在精神分裂症患者的群体中有3%左右患者基因型属纯合子(SS)，97%左右患者为杂合子(Ss)。

二、多基因遗传

1965年 Falconer 提出多基因遗传的阈值模式(threshold model),认为多基因遗传疾病是基因和环境相互作用的结果,其效应基因不是单个,而是许多,他们无显隐性关系,是微效的累加作用,当个体的患病易患性(liability)超过阈值时个体将发病。

Falconer 的阈值理论首先被 Gottesman 和 Shields (1967)应用于分裂症的研究,提出本症属多基因遗传,其遗传率在45—106%左右,遗传率的标准误在3—23%左右。

我国较多学者认为本症属多基因遗传,遗传率在80%左右。张玉河等(1985)对山东省长山列岛和掖县的精神分裂症发病情况作了调查,获得本症的平均遗传率为74.2% 群体患病率0.238%,一级亲属患病率为4.64%,二级亲属患病率为1.27%。按照江三多(1986)提出估计阈值模式中各级亲属预期发病率的公式,对张玉河(1985)的调查资料作了多基因遗传模式的论证。

江三多提出的预期亲属发病率公式为 $x_r = x_g - rh^2a_g$,其中 r 为亲缘系数,h^2 为遗传率,x 为阈值与平均的正态离差,a 为患者与群体平均的平均离差,下标 g 指一般群体,下标 r 指患者的亲属,x 和 a 值可由群体发病率查表获得。将山东省资料中的数据代入上式可获得各级亲属预期发病率。因为群体发病率为0.238%,查表得 $x_g = 2.820$,$a_g = 3.117$,代入公式则 $x_r = 2.820 - 0.5 \times 0.742 \times 3.117 = 1.664$,当 $x_r = 1.664$ 时,查表获得一级亲属的发病率为4.8%。二级亲属预期发病率为:

$$x_r = 2.820 - 0.25 \times 0.742 \times 3.117 = 2.242,$$

当 x_r = 2.242 时，查表获得发病率为 1.25%。然后比较一、二级亲属的预期和实际发病率的差异，经统计学处理，4.8%和 4.64%；1.25%和 1.27%之间无显著性差异，表明精神分裂症的遗传方式符合多基因遗传。

近年来也有学者认为本症遗传方式可能是单个主基因和多基因的混合模式，这方面观点以 Matlhysse 和 Kidd(1976)为主，当然还有待于进一步证实。

三、异质性遗传

此假设认为精神分裂症不是一个疾病单元，可能是一系列疾病组成的症状群，其中各类疾病均有自己的特殊致病基因，可能是一个或多个基因通过不同遗传方式传递疾病基因，因而提出遗传异质性（genetic heterogeneity）的观点。

满田(1963)将患者按不同临床表现区分为典型、中间型、非典型和妄想痴呆。在遗传方式上分别为显性、隐性、中间型和合并型(指父母系均有分裂症遗传史)。经研究表明临床类型与遗传方式之间存在如下关系(表 2-47)。

表 2-47 精神分裂症临床类型和遗传方式的关系(自娄焕明等，1983)

遗传方式	临床类型(%)			
	典型	中间型	非典型	妄想痴呆
显性型	8.2	37.5	42.2	86.6
中间型	17.6	15.6	11.8	6.7
隐性型	72.5	34.4	42.2	6.7
合并型	1.6	12.5	3.9	/

由表中结果可见不同临床类型的分裂症均倾向于某种遗传方式。

总之，精神分裂症的遗传方式尚未搞清，较多学者认为多基因的阈值模式和单基因的中间遗传模式，比较符合分裂症遗传学研究的实际资料。但是随着方法学的发展，主基因和多基因的混合模式也是一种有发展前途的假设。

第八节 治疗和预防

一、治 疗

精神分裂症的治疗主要是应用精神药物疗法，起始于50年代，由于使用方便和具有一定疗效，已广泛应用于临床。常用药物是酚噻嗪类、丁酰苯类抗精神病药物，其中以氯丙嗪、氟哌啶醇和奋乃静等药物应用最为普遍，治疗剂量均以最小剂量能控制精神症状为原则，一般在1—2周内达到治疗剂量，疗程为2—3个月，等精神症状控制稳定后，逐渐减量。为了预防复发，宜用小剂量维持治疗一个阶段。

其他治疗方法还有电抽搐治疗和胰岛素治疗。电抽搐治疗适用于木僵、抑郁和急性兴奋躁动的患者，适应症有限。胰岛素治疗适用于急性、妄想型患者，目前已很少采用。

中医治疗包括中草药和针刺疗法，治疗原则根据病情按辨证论进行施治。另外恢复期还可采用心理治疗、工娱治疗等。

二、预 防

对于本症的预防，从二级预防考虑，主要着重于早期诊断、早期治疗和预防复发。从一级预防即减少发病考虑，主要应做到如下几点：

（1）提倡预防性优生学，作好男女双方的婚前检查，杜绝分裂症患者之间婚配和生育子女，积极防止高风险儿童的出世。

（2）防止分裂症高发家系的正常家族成员之间通婚，也可减少高风险儿童的出世。

（3）开展精神病的遗传咨询工作，预防患病风险极高的子女出世。

（4）做好分裂症患者，尤其是女性患者的计划生育工作。

关于分裂症的遗传咨询工作，目前尚无法对本症进行产前诊断和基因诊断，主要依据本症属多基因遗传的假设，按遗传咨询表和有关数学公式估计子女的同病再显率，从而对未来孩子的取舍作出决定。

分裂症的遗传咨询表可应用查富树等（1988）所制备的表，此表是根据全国十五省市的精神分裂症的遗传流行病学资料，基于多基因理论，由上海交通大学张华宋采用电脑技术制备。

根据表 2-48 可估计各种情况下子女的患病风险。表中父母患病人数：0、1 和 2 表示父母双方正常、其中 1 人患分裂症和双方均患此症；患病同胞数和正常同胞数：0、1 和 2 分别表示被咨询者的同胞中患病和正常人数；（外）祖父母一项中正常人数和患病人数表示 4 名（外）祖父母中患者和正常者的分布。

现举例说明该表具体使用方法：

咨询者问：儿子患分裂症，媳妇正常，自己老夫妻均正常，媳妇之父正常，但其母患分裂症，问儿子婚后生育第一个孩子可能患分裂症的机会是多少？

答：未来孩子的父母患病数为 1；（外）祖父母的患病数为 1，正常者为 3；未来孩子的正常同胞和患病同胞数均是 0，

表 2-48　精神分裂症的遗传咨询表(%)(自查富树等，1988)
(群体发病率 0.569%，遗传率 64.06%)

(外)祖父母 正常人数	(外)祖父母 患病人数	正常同胞数	父母患病人数 0 患病同胞数 0	0 / 1	0 / 2	1 / 0	1 / 1	1 / 2	2 / 0	2 / 1	2 / 2
4	0	0	0.32	2.92	7.78	3.24	8.58	15.34	18.83	25.14	30.86
3	1		1.08	5.19	11.05	4.54	10.89	17.65	23.66	29.86	35.27
2	2		3.20	9.15	15.80	11.07	18.56	25.32	29.13	35.08	40.10
4	0	1	0.31	2.77	7.30	3.05	8.22	14.21	17.37	23.21	28.61
3	1		1.04	4.87	10.29	4.23	10.06	16.31	21.74	27.56	32.75
2	2		3.00	8.48	14.62	10.14	17.02	23.35	26.68	32.37	37.28
4	0	2	0.30	2.64	6.88	2.88	7.68	13.24	16.14	21.58	26.68
3	1		1.00	4.60	9.64	3.98	9.36	15.17	20.12	25.09	30.54
2	2		2.83	7.91	13.62	9.37	15.72	21.66	24.61	30.01	34.78

追　　加　　数

(外)祖父母 正常人数	(外)祖父母 患病人数	父母患病人数 0 叔伯姑舅姨亲属中患病人数 1	0 / 2	1 / 1	1 / 2	2 / 1	2 / 2
4	0	0.62	1.75	1.30	2.80	1.47	2.82
3	1	0.96	2.32	1.46	3.03	1.46	2.75
2	2	1.38	2.92	1.73	3.31	1.42	2.64

查咨询表可知生育第一个孩子患分裂症的风险为 4.54%。

咨询者再问：除了上述情况外，已知未来孩子的叔伯姑舅姨中还有两人患分裂症，那么在这种情况下未来孩子患病风险又如何?

答：查追加数表，获得追加机率是 3.03%，则其儿子生育第一孩子患分裂症的风险将是 3.03 + 4.54 = 7.57(%)。

一般判断标准定为再显风险超过 5%，以不生育为好，超过 10% 劝其不再生育，如果已生下者，加强精神卫生的指导，以预防发病。

除咨询表的应用外，也可按 $x_r = x_g - rh^2a_g$ 公式估计同病再显率(江三多，1986)。例如咨询者问，其母患过分裂症，而父及岳父母、妻子及自己均精神健康，如婚后生育第一个孩子患分裂症的可能性有多少？已知上海地区分裂症群体患病率 0.46%，遗传率为 80%，咨询者的未来孩子与患者的亲缘关系为祖母-孙子(女)，属二级亲族，则 $r = 1/4$，查多基因遗传的"x 值和 a 值表"，获得群体发病率为 0.46% 时，$x_g = 2.605$，$a_g = 2.918$；代人公式后，获得

$$x_r = x_g - rh^2a_g = 2.605 - 0.25 \times 0.80 \times 2.918 = 2.0214,$$

再查"x 值和 a 值表"，当 $x_r = 2.0214$ 时，$q_r = 2.15\%$，根据计算结果，可回答咨询者，他未来的孩子患分裂症的机会为 2.15%。

上述两种方法作同病再显率估计是比较可靠的，但在咨询工作中要防止把一般统计资料数据作为咨询依据，如父母一方患分裂症，其子女患病风险为 15% 左右，就不能对凡是家庭中一方患病者的子女都说成有 15% 发病机率。从咨询表中可见，父母一方患病的子女患病风险范围可从 2.88%—25.32%，所以应该根据每个家庭的具体情况，查咨询表来回答所提出的咨询内容。

(江三多)

第三章　情感性精神病

情感性精神病（affective psychosis），又名躁狂抑郁性精神病（manic-dipressive psychosis），简称躁郁症。是指以情感活动病态性高涨或低落为基本症状的精神病。病程为躁狂或抑郁反复发作，或交替发作，二次发作间隙期可有精神活动完全正常的缓解期。

早在希波克拉底时代，对本病已有描述。到了19世纪中叶，Falret 和 Baillarger 曾观察到躁狂和抑郁交替发生于同一患者身上，并分别称为环性精神病（folie circulaire）和双相型精神病（folie a dauble forme）。此后 Kahlbaum(1882)首先提出躁狂和抑郁不是两个独立疾病，而是同一疾病的两个阶段。直到1896年，在前人大量工作的基础上，Kraepelin 明确提出躁狂抑郁症的命名，以此与精神分裂症相区别，这个名称一直沿用至今。

第一节　临床表现和疾病分类

一、临 床 表 现

本病以情感障碍为主，可表现为抑郁与焦虑，常伴有自杀倾向，也可表现为情绪高涨与兴奋。其好发年龄为16—30岁，躁狂症发病年龄一般比抑郁症为小，女性发病年龄比男性早。主要临床表现为躁狂状态，抑郁状态和混合状态。

躁狂状态　典型症状为情绪高涨，思维显著加速和语言

动作增多。患者表现为心情愉快，乐观，持久性的喜悦，终日笑逐颜开，兴致勃勃，谈笑风生。患者不仅自身感觉良好，而且具有感染性，可使接触他的人也同感情绪轻松。但是患者自控能力差，情绪反应不稳定，若遇不称心小事就可暴跳如雷，甚至发生伤人毁物的冲动行为，然而可迅速转为喜悦，甚至向人提出道歉认错。

联想过程明显加速，思维内容丰富多采，患者的言语滔滔不绝，非常健谈，联想明显加速，加之注意力随境转移，可以一个话题未毕，另一话题已经开始，患者自称"变聪明"了，可比喻为"舌头和思维在赛跑"。

动作增多也是一个特征，患者天不亮就起身，忙碌的一天就开始了，虽然睡眠不足，但精力充沛，爱管闲事，可整天来往于亲友同事之间，也可不断走访报社或上级机关，提出各种建议，但是往往有头无尾，见异思迁。病情严重时，可以行为紊乱，通宵不眠，食欲亢进，又唱又叫，甚至有冲动行为。

幻觉和妄想通常不存在，但情绪高涨往往带来对自己的过高评价，自称自己有过人的体力、才干和学问，但不是荒谬的妄想。

躯体方面可见交感神经活动亢进的症状。如瞳孔扩大，血压升高，便泌等。

抑郁状态　典型症状有情绪忧郁，思维活动缓慢和言语动作减少。患者表现为心情不佳，无精打采，心境悲观与绝望，甚至伴有自责自罪。即使是高兴的事也提不起兴致，患者感到痛苦，对亲人和朋友已丧失原有的感情和热情，对自己的工作和学习同样失去信心，认为自己成为废物，并尽量迴避与亲友交往，忧心忡忡，有生不如死之感，因而出现消极观念，或有自杀企图。

另一典型症状是思维缓慢，自觉脑子迟钝，联想活动受抑

制，思路闭塞，话少声低。

再则是言语动作减少，反应迟缓，生活被动，严重时可接近木僵的程度，整日卧床或独居一隅，日常生活需人催促和照料。

躯体方面多见体重下降，睡眠浅而早醒，食欲不振，唾液分泌减少，便秘，血压偏高，女病人常有闭经。

混合状态 患者发病过程中，同时出现躁狂和抑郁的主要症状，并且相互交替混合时，称为混合状态。往往多见于一个时相过渡到另一时相的阶段中。

本症的诊断要点是情感的高涨或低落，伴以互相协调的思维内容和行为变化。具体归纳为如下三点。

（1）本症的精神症状以情感高涨或低落为主，伴有思维缓慢或显著加速，意志行为减少或增多，知、情、意三者协调，与现实环境保持联系。

（2）青壮年起病，反复发作，可有缓解的间隙期，躯体和神经系统一般无阳性体征。

（3）有情感性精神病的家族史，可作为参考。

二、疾病分类

在生物化学、遗传学、药理学研究的基础上，1959 年 Leonhard 首先提出单双相情感性精神病的概念，只有躁狂或只有抑郁发作者称为单相（unipolar, monopolar），凡是躁狂和抑郁交替发作者称为双相（bipolar）。以后各学者对此概念作了补充和修正。

（1）单相、双相的诊断前提为原发性情感性疾病（primary affective disorder,PAD），而不是继发性情感性疾病（secondary affective disorder, SAD）。

(2) 单相抑郁症的诊断标准以连续三次以上抑郁发作为准。

(3) 由于单相躁狂症极为少见，故认为单相型实际上主要指单相抑郁症，单相躁狂症病人往往是属于双相病例。

随着临床观察的深入，又可把单双相分为如下几种亚型。

双相型分为①双相 I 型：临床上以躁狂为主。②双相 II 型：临床上以抑郁发作为主。③双相其他型：虽有躁狂、抑郁发作，但都不严重。④环性情绪人格（cyclothymic personality）：具有躁狂和抑郁情绪波动的人格特性，程度轻。

单相型分为①单相 I 型：临床以抑郁症状为主，无躁狂发作史，也无躁狂家族史。②单相 II 型：临床以抑郁症状为主，无躁狂发作史，但有躁狂症的家族遗传史。③单相其他型：抑郁发生较轻。④抑郁性人格(depressive personality)：具有抑郁倾向的人格特点，程度轻。

我国中华医学会精神疾病分类(1984)把情感性精神障碍分为三类：①躁狂抑郁症(躁狂型、抑郁型、躁狂抑郁型和其他)。②更年期忧郁症。③其他。

第二节　遗传流行病学研究

一、群体的发病率和患病率

早期对情感性精神病在人群中发病率估计较不正确，低的仅 0.07%(Böök, 1953)高的达 7.0%(Tomasson, 1938)，这是因为采用的疾病分类和诊断标准不同所致。Zerbin-Rüdin (1967) 回顾了许多群体调查资料，认为本病的发病率约在 1%左右。各家研究的结果均列于表 3-1。

自 1959 年开始区分单相和双相情感性精神病后，有关发

表 3-1 躁狂抑郁性精神病的发病率（自 Rosenthal, 1970）

作　　者	国家和地区	发病率(%)
Luxenburger (1927—1936)	德国	<0.4
Von Tomasson (1938)	冰岛	7.0
Mayer-Gross (1948)	苏格兰	0.35
Sjögren (1948)	瑞典	0.6—0.8
Fremming (1951)	丹麦	1.2—1.6
Stenstedt (1952)	瑞典	1.0
Böök (1953)	瑞典北部	0.07
Slater (1953)	英格兰	0.5—0.8
Larsson 和 Sjögren (1954)	瑞典	男性 0.9
		女性 1.2
Essen-Möller (1956)	瑞典	男性 1.7
		女性 2.8
Crombie (1957)	英格兰	0.5—1.0
Kallmann (1959)	美国	0.4
Norris (1959)	英格兰	男性 0.8
		女性 1.4
Essen-Möller 和 Hagnell (1961)	瑞典	男性 8.5
		女性 17.7
Obegaard (1961)	挪威	男性 0.4
		女性 0.6
Primrose (1962)	英格兰	0.35
Helgason (1964)	冰岛	男性 1.8—2.18
		女性 2.46—3.23
Wattr (1966)	英格兰	0.6

病率资料列于表 3-2。

关于患病率的资料，Nielsen 等（1981）报道 Samsø 的 1960 年和 1976 年的抑郁症的患病率（如表 3-3），以及从 1957 年至 1980 年的患病率的变化(表 3-4)。

由 Nielsen 等资料可见各类抑郁症的患病率在逐年下降。

表 3-2 情感性精神病的发病率（自 Boyd, 1980）

作者	国家和地区	发病率(‰)		
		男性	女性	合计
1.非双相抑郁症				
Essen-Möller 等(1961)	瑞典	0.82	2.47	1.62
Hallstrom (1973)	瑞典	—	61.75	—
Brown 等(1978)	英格兰	—	78.0	—
Nielsen 等(1979)	丹麦	—	—	5.19
Weeke 等(1975)	丹麦	1.30	3.30	—
Helgason (1977)	冰岛	—	—	1.04
Wing 等(1976)	英格兰	2.01	3.81	2.95
2.双相型				
Nielsen (1979)	丹麦	0.14	0.07	0.11
Weeke (1979)	丹麦	0.15	0.17	—
Helgason (1979)	冰岛	0.09	0.33	0.21

表 3-3 每年中抑郁症的患病率(‰)(自 Nielsen 等,1981)

疾病	1960	1976
躁狂抑郁症	5.0	7.7
反应性抑郁症	2.8	0.8
神经症性抑郁症	26.5	1.0
各类抑郁症	34.4	9.5

表 3-4 从 1957 到 1980 期间 Samsø 的抑郁症患病率

时期	每年 1 000 人群中患病数			
	躁狂抑郁症	反应性抑郁症	神经症性抑郁症	各类抑郁症
1957—1960	2.7	1.8	2.4	5.6
1961—1965	1.7	0.8	0.8	3.4
1966—1970	1.3	0.2	0.5	2.0
1971—1975	1.7	0.6	0.5	1.8
1976—1980	1.4	0.5	0.1	1.9

国内的资料，最近赵亚忠（1986）报告我国12地区情感性精神病的群体总患病率是0.76‰，其中男性0.68‰，女性0.84‰，时点患病率为0.37‰，男性时点患病率为0.31‰，女性时点患病率为0.42‰，显然国内的本症患病率低于国外资料。

二、家族遗传史的调查

本症发病中遗传因素效应明显，家族遗传史的资料也论证此观点。国内报告如下：首先于清汉（1958）统计西安地区躁郁症的遗传史占6%，此后徐韬园（1959）的29%（39/135），鲁龙光（1964）的23.2%（243/1056），夏镇夷（1979）的41.8%（294/704），范振国（1982）的42.2%（43/103），孙濬文（1984）的28.1%（128/456），蔡教璧（1985）的28%（24/86），邝培桂（1985）的47.7%（63/132），张玉河（1986）的52.1%（50/96），赵亚忠等（1986）报告全国12地区资料的41.4%（12/29），朱锡熙（1987）的男性组47.0%和女性组的56.0%。综合以上资料，在2 896例躁郁症患者中有家族遗传史者902例，占31.15%。表明躁郁症的家族遗传史的比率高于精神分裂症。

三、亲属的患病风险

情感性精神病患者的亲属中发病率远远高于群体的发病率，亲缘关系越近，发病率越高。夏镇夷等（1980）报道一个女性躁狂症患者的家系，调查到亲属成员73名，其中精神病患者25例，占34.2%。在家系中血缘关系与精神病发生率高低有着十分密切的关系，一级亲属发病率高达68.4%（13/19），二级以上亲属成员53名，有精神病患者11例，占20.8%。更

引人注意的是此女性躁狂症患者生育14个子女(6男8女)，竟有10个患精神病，这10个患病子女中除一例为典型分裂症外，其余9例均患情感性精神病，提示家系中双亲与子女间同患情感性精神病的遗传倾向十分明显。另夏镇夷等(1979)在294例本症患者的亲属中，共发现537例精神疾病患者，分布于一级亲属的有62.0%，二级亲属的有28.8%，三级亲属的有9.2%。张玉河等(1986)调查山东地区情感性精神病资料，在90例患者的一级亲属(15岁以上者)中，双相患者的亲属中情感性精神者的发生率9.8%，单相患者的亲属中情感性精神病的发病率4.9%，均显著超过对照组的发病率，支持遗传病因。

综合各家研究结果，有关本症患者的各级亲属的同病风险可归结于表3-5。

表3-5 躁郁症患者亲属中同病的风险(%)(自 Zerbin-Rüdin, 1967)
(包括确诊和可疑躁郁症，以及自杀和反应性抑郁)

亲缘关系	风险(%)	
	范围	平均值
一级亲属		
父母	7.4—23.4	14.3 }14.0
同胞	3.6—23.0	12.9
子女	8.4—24.1	14.8
双亲均是患者的子女	17.6—40.2	
双亲之一是患者的子女	16.0—23.8	
二级亲属		
半同胞	1.4—16.7	9.0 }4.8
叔伯姑舅姨	—	5.0
孙子(女)，	1.3—3.6	2.5
侄子(女)外甥(女)	1.9—3.3	2.6
三级亲属		
堂(表)兄弟姐妹		3.6 }3.6

由表中结果清楚可见，患者家族成员中同病风险极高，亲缘关系越近，患病率更高，支持本症发生有遗传效应的存在。

专门研究双亲和子女的患病关系，也是临床遗传研究方法之一，若患病双亲严重影响子女健康，或者患病子女的双亲有很高的患病风险，都支持遗传效应。很多资料已表明当父母患有情感性精神病时，对子女的精神健康影响很大，尤其父母双方均患情感性精神病，子女同患情感性精神病的风险可高达 44—74%(见表 3-6)。这类同病婚配研究结果不仅支持遗传效应，而且说明遗传效应有相互累加作用。

表 3-6 双亲均患情感性精神病的子女患同病风险(自 Bertelaen, 1985)

作　　者	年龄 >15 岁的子女数	情感性精神病患病风险(%)
Elsässer (1952)	48	44
Lewis (1957)	22	58
Gershon 等(1982)	28	74

四、单双相型在家系研究上的差异

自 1959 年 Leonhard 将本症区分为单相型和双相型之后，许多学者工作进一步证实单双相的遗传背景不同，大量工作表明双相型先证者亲属中情感性精神病发病率明显高于单相型亲属的发病率(表 3-7)。

同时在亲属中单双相患者的分布显然也有不同，双相型先证者的一级亲属中可出现双相和单相的患者，而单相型先证者的一级亲属中主要出现单相型的患者(见表 3-8 和 3-9)。

最近 Winokur (1985) 进一步比较了单双相先证者的父、母、兄弟和姐妹患情感性精神病的情况(表 3-10)，不仅发

表 3-7　单双相先证的一级亲属中情感性精神病患病率

（自 Zerbin-Rüdin, 1979）

作　者	双相型先证者的亲属中（%）			单相型先证者的亲属中（%）		
	父母	同胞	子女	父母	同胞	子女
Winokur (1970)						
依据病史记载	34.2	25.0	—	—	—	—
家访资料	41.0	42.0	—	—	—	—
Winokur (1971)						
依据病史记载	—	—	—	16.9	15.9	16.7
家访资料	—	—	—	22.9	20.6	26.3
Shopsin 等(1976)	40.0	25.0	16.0	16.0	17.0	—
Mendlewicz 等(1975)		53.1			31.3	
Gershon (1977)		12.5			16.4	
Smeraldi 等(1977)		16.8			12.9	

表 3-8　双相先证者的一级亲属中单双相疾病的患病率（%）

作　者	父母		同胞		子女	
	双相型	单相型	双相型	单相型	双相型	单相型
Mendlewicz 等(1974)	12.1	22.0	21.2	18.6	24.6	41.3
Helzer 等(1974)	13.3	8.8	5.5	8.8	—	
Lorange (1975)	3.0	12.5	—	—	—	
James 等(1975)	双相型 6.4＋单相型 13.2					

现单相型先证者的父母和同胞中患情感性精神病的比率（24.0%）高于双相型先证者的父母和同胞的患病率（18.5%）；而且双相的亲属中男性和女性患病率无差异，单相的亲属中女性患病率高于男性；但须指出的是他所研究情感性精神病，包括了抑郁症、躁狂症、抑郁型分裂情感性精神病和躁狂型分裂情感性精神病。同时也发现亲属中躁狂症（包括躁狂型的分裂情感性精神病）的发病率是双相型先证者显著高于单相型

表 3-9　单相先证者的一级亲属中单双相疾病的患病率(%)

作　者	双相型	单相型	合计
Angst (1966)	0.3	11.4	11.7
Perris (1966)	0.4	14.2	14.6
Winokur (1971)	0.9	16.3	17.2
Gershon (1975)	2.1	11.5	13.6
Trzebiattowska-Trezciak(1977)	0.4	12.5	12.9
Smeraldi (1977)	0.6	12.3	12.9
Tsuang (1980)	3.0	15.2	18.2
合计	1.0	13.9	14.9

先证者 ($P < 0.001$)。从而证实单双相在家系研究结果上存在差异，说明其遗传背景不同。

表 3-10　单双相先证者的父母和同胞的患病率比较 (自 Winokur, 1985)

一级亲族	个数	平均年龄（岁）	患情感性精神病的个数(%)	患躁狂症个数
双相型先证者				
母亲	56	60	11(20)	1
父亲	56	58	11(20)	4
姐妹(≥17 岁)	82	37	16(20)	3
兄弟(≥17 岁)	87	34	14(16)	6
单相型先证者				
母亲	61	61	19(31)	0
父亲	61	60	6(10)	1
姐妹(≥17 岁)	108	38	34(31)	1
兄弟(≥17 岁)	97	42	20(21)	2

从上述临床表现和亲属患病情况，单双相疾病间的差异可归纳为：①女性患者是单相型多于双相型。②发病年龄双相型早于单相型。③双相型的病前性格完整，单相型为弱型。④双相型的一级亲属中患情感性精神病患者多于单相型的亲属。⑤ 双相型的一级亲属中患双相型和单相型的患者均较

多，而单相型却不同，在亲属中仅多见单相型，双相型的发生率较低。

第三节　双生儿和寄养子的研究

一、双生儿的同病一致率比较

双生儿法是分析疾病的遗传效应和环境效应的有效方法。情感性精神病的双生儿研究早在1928年Luxenburger就开始，此后世界各国学者开展大量工作，引人注目的是所有研究结果较为一致，均是情感性精神病的单合子双生儿同病一致率显著高于双合子双生儿，支持疾病病因中的遗传效应，有关早期资料归于表3-11。

表3-11　情感性精神病双生儿的成对法同病一致率

（自Bertelsen等，1977）

作者(年份)	单合子双生儿(MZ)		双合子双生儿(DZ)	
	N	%	N	%
Luxenburger (1928)	3	67(2 / 3)	13	0(0 /13)
Rosanoff 等(1934)	23	70(16/23)	67	16(11/67)
Essen-Möller (1941)	8	25(2 / 8)	3	0(0 / 3)
Luxenburger (1942)	56	84(47/56)	83	14.5(12/83)
Slater (1953)	8	50(4 / 8)	30	23.3(7 /30)
Kallmann (1954)	27	93(25/27)	55	24(13/55)
Da Fonseca (1959)	21	71(15/21)	39	38.5(15/39)
Harvald 和 Hauge (1965)	10	50(5 /10)	39	3(1 /39)
Kringlen (1967)	6	33(2 / 6)	20	0(0 /20)
Allen 等 (1974)	15	33(5 /15)	34	0(0 /34)
Bertelsen 等 (1977)	55	58(32/55)	52	17(9 /52)
合　计	232	66.8(155/232)	435	15.6(68/435)

表 3-11 是由 10 位学者的 11 份资料加以总结，每份资料均显示 MZ 的同病一致率高于 DZ，MZ 的同病一致率变化范围在 25—93%，平均为 66.8%，DZ 的同病一致率范围在 0—38.5%之间，平均为 15.6%，上述结果有力地证实情感性疾病的病因中存在遗传因素。

为了排除环境因子对双生儿同病一致率的影响，Price(1968)选择 12 对自幼年早期就分居生活的 MZ，结果尽管早年生活环境有所差异，还是有 8 对同患情感性精神病，同病一致率为 67%，与不分开抚养的 MZ 的同病一致率无差异，进一步论证疾病发生中遗传效应比环境效应更为重要。

但是，上述一系列研究结果中有一个事实给遗传病因学说带来矛盾，就是从遗传学角度看，同卵双生的两个成员在遗传成分上是完全相同的，若一个患病，另一双生成员也应发病，其同病一致率应为 100%，然而，实际研究资料中从来也没有发现 100% 的同病一致率，对这一矛盾现象可能有解释，其一同卵双生中正常成员已经传递到疾病基因，但由于某种原因，包括环境因素的作用，抑制了疾病基因的表达，而没有患病。其二，同卵双生中正常成员根本没有传递到疾病基因，与 MZ 中患病孪生成员所含有基因的成份不一样，即说明此疾病不是由遗传因子所决定。第 1 种解释支持遗传效应，第 2 种解释反对遗传起作用。最近，Bertelsen 的工作已明确表明未患情感性疾病的同卵双生的成员已经传递到了疾病基因，他观察非同病一致的情感性精神病的同卵双生儿，比较双生儿的两个双生同胞的子女患病率，发现 MZ 中无论是患病的，还是正常的双生成员的子女患病率均很高，并无差异；而非同病一致的异卵双生儿就不同，患病和正常的双生同胞的子女患病率有显著差异，其中正常的异卵双生成员的子女患病率不仅低，并且与半同胞的患病率几乎同样大小(他们均是

有病异卵双生成员的二级亲属），说明非同病一致的 MZ 和 DZ 中不发病孪生成员在遗传本质上不同，前者已传递到疾病基因，后者获得疾病基因的机率类同于二级亲属，结果见表 3-12。

表 3-12 非同病一致的躁郁症双生儿的子女患病率（自 Bertelson, 1985）

双亲	同卵双生的子女		异卵双生的子女		半同胞	
	人数	患病率(%)	人数	患病率(%)	人数	患病率(%)
患病的双生成员	47	10.5±5.7	74	17.1±7.0	33	2.6±2.6
正常的双生成员	41	9.3±6.3	105	2.4±2.4		

Bertelsen (1985) 工作不仅更有力地支持情感性精神病的遗传病因说，而且也说明除基因作用外，环境等因子对发病也有一定效应，一旦了解哪些环境因子可抑制疾病基因表达，将可对疾病的预防做出重大贡献。

二、单双相的同病一致率比较

近年来，情感性精神病的双生儿研究是区分为单相型和双相型进行的。Zerbin-Rüdin (1969)曾报道 MZ 和 DZ 中单双相型的分布，其中两个孪生成员均是单相抑郁症，或均是双相型的比例最高，一个成员是单相，另一成员是双相的比例低(如表 3-13)，说明单双相遗传背景不同。

此后，Bertelsen 等 (1977) 收集情感性精神病的双生儿 107 对，其中 MZ 55 对，DZ 52 对，然后分析同病一致率(见表3-14)，结果表明：①无论是单相型，双相型的 MZ 同病一致率均高于 DZ，支持遗传病因学。②在 MZ 双生儿中，双相型同病一致率(25.4%)高于单相型(20.0%)；DZ 双生儿中，单

表3-13 MZ 和 DZ 中情感性精神病的类型分布

(自 Zerbin-Rüdin, 1969)

每一对双生成员的疾病类型	MZ		DZ	
	双生对数	%	双生对数	%
二个成员均是单相抑郁症	22	26.5	8	14.3
二个成员均是双相型	16	19.5	0	0
二个成员均是躁狂症	5	6.0	0	0
一个成员躁狂症,一个成员躁郁症	0	0	1	1.8
一个成员单相型,一个成员双相型	5	6.0	3	5.4
一个成员躁狂症,一个成员抑郁症	2	2.4	1	1.8
拟诊断的同病一致	9	10.8	7	12.5
非同病一致(一个成员正常)	24	28.9	36	64.3

双相的同病一致率无差异，表明双相型中遗传效应高于单相型。③MZ 双生儿中非同一情感性疾病类型的同病一致率(12.7%)低于同一疾病类型的同病一致率(20.0%和 25.4%)，说明单双相型的遗传背景不同。④非同病一致率的比较是 DZ 大于 MZ,而且单相先证者的 MZ 和 DZ 之间的非同病一致率差异小,双相先证者的 MZ 和 DZ 的非同病一致率差异大,表明双相型比单相型具有更明显的遗传效应。

表3-14 单双相型双生儿的成对法同病一致率和非同病一致率比较(%)

双生儿类型	均为单相型	均为双相型	一个单相型一个双相型	拟诊者同病一致率	非同病一致率		
					单相先证者	双相先证者	合计
MZ	20.0	25.4	12.7	25.4	14.5	1.8	16.3
DZ	3.8	3.8	9.6	17.3	21.2	44.2	65.4

若将表 3-14 中单双相型数据合并,在 55 对 MZ 中 32 对同患情感性精神病,成对法同病一致率 58%,52 对 DZ 中 9

对同患此病，或对法同病一致率17%；如包括拟诊者，则MZ的同病一致率为82%，DZ的同病一致率为33%。上述数据按先证者法计算同病一致率，则MZ为52%，DZ为13%；如包括拟诊者，MZ和DZ分别为65%和26%。

根据先证者法同病一致率和群体患病率约为0.1%，就可计算情感性精神病的遗传率。$h^2 = r/R$，从MZ计算

$$r = \frac{x_g - x_{re}}{a_g} = \frac{3.090 - (-0.050)}{3.367} = 0.9326,$$

所以 $h^2 = r = 93.26\%$，显然遗传率是很高的。证实遗传效应对情感性疾病有明显作用。

此外，Perris (1966) 对双相型中伴有躁狂症状和轻躁狂症状的MZ和DZ同病一致率的比较，以及单相型中抑郁症状发作3次之内和3次以上的同病一致率的比较，结果均列于表3-15。

表3-15 情感性精神病的同病一致率比较（自Perris，1966）

	双相型		单相型	
MZ DZ	27/34=0.79 7/23=0.19		19/35=0.54 4/17=0.24	
	伴有躁狂症状	伴有轻躁狂症状	抑郁症状发作3次以上	抑郁症状发作3次以下
MZ	20/25=0.80	7/9=0.78	17/29=0.59	2/6=0.33
DZ	3/24=0.13	4/13=0.31	3/10=0.30	1/7=0.14

表中结果提示单相型中抑郁症状发作次数多的MZ同病一致率高于次数少者；伴有躁狂症状的双相型比伴有轻躁狂症状的双相型具有更明显的遗传效应。

三、寄养子的分析

情感性精神病的寄养子研究的报道不多，但是所得结巢也有说服力，支持遗传因素在本病病因中的重要性。Merdlewicz 和 Rainer (1977) 在比利时调查 29 例确诊的双相型情感性精神病的寄养子，他们出生后 5.2 月 (平均值) 就离开亲生父母，寄养于其他家庭，结果发现患病寄养子的亲生父母患双相型情感性精神病的患病率是寄养父母的 2.5 倍，而与非寄养的双相型患者的亲生父母患病率相一致，但正常寄养子其亲生父母患情感性疾病的机率较低(见表 3-16)。

表 3-16 双相型寄养子的研究 (自 Mendlewicz 等, 1977)

疾病类型	双相型寄养子 (n = 29)				双相型非寄养子 (n = 31)		正常寄养子 (n = 22)			
	亲生父母		寄养父母		亲生父母		亲生父母		寄养父母	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
双相型	4	7	1	2	2	3	—	—	—	—
单相型	12	21	6	10	11	18	1	2	3	7
情感性疾病谱群	2	3	—	—	3	5	—	—	1	2
合计	18	31	7	12	16	26	1	2	4	9

自杀行为是情感性精神病中的常见倾向，Kety 等(1968)分析 71 例情感性疾病养子的亲生父母和寄养父母中的自杀率，并与正常寄养子的亲生父母和寄养父母情况相对照 (表 3-17)，结果表明患病寄养子的亲生父母的亲属成员中自杀率显著高于对照组，此结果从自杀率上间接支持情感性精神病的发生有遗传效应。

表 3-17 情感性精神病寄养子的亲生父母和寄养父母的自杀率比较

(Katy 等，1968)

先 证 者	亲生父母中	寄养父母中
	亲属的自杀率	
71 例情感性精神病寄养子	15/388=3.87%	1/181=0.55%
71 例正常寄养子	1/346=0.29%	2/169=1.18%
	P =0.005	

第四节 生物学标志的研究

国内外学者对情感性精神病的生物学标志研究开展了不少工作，提出各种病因学的假设，如儿茶酚胺(CA)假设，认为脑内 CA 不足导致抑郁症，CA 增多则为躁狂症；5-羟色胺(5-HT)假设，认为 5-HT 增多和减少分别与躁狂症和抑郁症有关；还有可接受的胺假设，认为躁狂和抑郁均是脑内 5-HT 的功能不足，但导致发病还需要其他生物胺系统(如 CA 等)的功能失调；以及其他各种假设。本节将介绍有关染色体、HLA 抗原、DST 试验，以及重组 DNA 技术的应用等方面研究情况。

一、染色体的分析

情感性精神病患者的染色体数目和结构上目前尚未发现畸变。但是，有些性染色体畸变患者，如 Klinefelter 综合征可伴有情感障碍。Nielson (1969) 发现 5.8%的 Klinefelter 综合征患者有反应性抑郁症，仅 0.2%患者可显示躁狂抑郁性精神病。Sørensen 和 Nielsen (1977)报道 20 例 Klinefelter

综合征伴有精神病，观察4例就发现2例为反应性抑郁症。国内冯志颖等(1987)报告一例伴有躁狂状态的 Klinefelter 综合征。

除了对染色体数目和结构的研究外，国内还开展银染核仁形成区 (nucleolus organizer regions, NOR) 的分析。这种分析方法是应用银染色 (Ag-As) 技术，将哺乳动物染色体的核仁形成区特异性地染为黑色，这种银染为黑色 NOR 称为 Ag-NOR，此后用原位分子杂交证实 18-28S 核糖体 RNA 的转录基因位于该区域(NOR)上，并表明仅当有转录活性的或刚转录过的 NOR 才可染上黑色，所以 Ag-NOR 显现的多少可作为 18—28S 的核糖体 RNA 的转录基因活性大小(活性基因的数目)的指标。另一观察指标为 Ag-AA (Ag-acrocentric association)，指近端着丝粒染色体之间有银染物质相连，它表示该基因活性强度的量值。由于这种分析技术可显示基因活性的大小，又可观察基因活性大小变化的动态过程，所以江三多等(1981)首先将此技术应用于研究双相情感性精神病。结果表明每个细胞的平均 Ag-NOR 数在患者组和正常组间有差异，患者组的躁狂相(6.80±0.13)、抑郁相(6.82±0.2)或缓解期(6.95±0.11)均比正常组((8.08±0.09)为低，说明双相情感性精神病患者的18-28S的核糖体RNA转录基因活性低于正常人。关于 Ag-AA 指标，同样是患者组的躁狂相(0.87±0.11)、抑郁相(0.80±0.16)和缓解期(0.76±0.08) 均比正常组 (1.28±0.11)为低，说明患者此基因的活性强度也比正常人低。

以后汤锐等(1984)观察躁狂症和抑郁症的 Ag-NOR 和 Ag-AA 的频率，并与正常组相比较。每个研究对象均观察2次，即在症状发作时和缓解时进行观察。结果表明 Ag-NOR 频率均是躁狂症(6.2/细胞)、抑郁症(6.49/细胞)低于正常组(7.16/细胞)，Ag-AA 频率也是躁狂症(0.58/细胞)、抑郁症

(0.46/细胞)低于正常组(0.72/细胞)，与江三多结果相一致。同时发现 Ag-NOR 频率对于情感性精神病患者在发作时和缓解期不同，缓解期的数值比发作期上升并接近正常组。说明情感性精神病患者的 18-28S 的 rRNA 转录基因活性低于正常人，当病情缓解时其基因活性可以提高，从而指示患者的基因活性水平可能与病情有关。

华庶华等 (1986) 观察 10 例抑郁症患者的 Ag-NOR 和 Ag-AA 的频率，与上述结果相反，抑郁症的 Ag-NOR (7.0/细胞)高于对照组(6.2/细胞)；Ag-AA (0.41/细胞)也高于对照组(0.08/细胞)。

由此可见情感性精神病的银染核仁形成区的研究结果尚不完全一致，有待进一步探讨。但是该方法对于精神病的病因探索，患者的基因活性的动态变化，以及疾病基因的定位都有一定意义。

二、HLA 抗原的关联和连锁分析

关联是从群体角度，指一个性状和一种疾病之间非随机的联系；而连锁是从家系角度，指一个性状的基因与另一疾病基因在同一条染色体上，呈连锁关系。情感性精神病与一些生物学标志之间的关联和连锁研究已有许多报告。最早的工作是与 ABO 血型的关联分析。多数报告认为双相型躁郁症与 O 血型有关联 (Parker, 1961; Masters, 1967; Mendlewicz, 1974; Shapiro, 1977)，也有认为与 B 血型有关联 (Bekman 等，1978)。而近年来，由于组织相容性抗原 HLA 的研究不断深化，以其独特的多态性而广泛应用躁郁症的关联研究。首先于 1975 年 Bennakum 报道 12 例躁郁症的 HLA 抗原的分布，以 15 例分裂症，67 例正常人为对照，其检测 32 种特异

性 HLA 抗原，结果在 12 例躁郁症中 4 例（33%）为 W-15 和 W-17，而没有一例患者具有 W-10，对照组中相应的频率为 10%，12%和 13%，无统计学上的差异。继后各国学者发表较多报告，可惜研究结果与精神分裂症一样，均不一致(如表 3-18)。国内江三多等于 1981 年开始研究，选择 42 例双相躁郁症，以 128 名正常人为对照，共检测 22 种特异性 HLA 抗原，结果发现患者组 A_9、B_8 和 B_{16} 的表型频率不同于正常人，有统计学的显著性差异。二组中分别为 42.86% 和 22.66%、9.52%和 0.78%、4.76% 和 18.75%，其相应的相对危险率(RR)分别为 2.56、13.39 和 0.22，表明具有 A_9、B_8 抗原的人容易患双相型躁郁症，而具有 B_{16} 抗原的人不易患此病。

表 3-18 HLA 抗原与躁狂抑郁症的关联

作　者	研究对象	有关联的 HLA 抗原
Bennahum 等(1975)	12 例双相型	无显著性差异
Shapiro 等(1976)	20 例双相型	A_3 ↑ B_7 ↑ B_w16 ↑
	14 例单相型	
Shapiro 等(1977)	107 双相型	B_7 ↑ B_8 ↓ B_w16 ↑
Bennohum 等(1977)	18 双相型	B_w17 ↑
Stember 等(1977)	31 例双相型	B_5 ↑ B_w35 ↑ B_{13} ↑ B_{12} ↓
	19 例单相型	
Govaeros 等(1977)	50 例双多型	无显著性差异
	68 例单相型	
Beckman 等(1978)	38 例双相型	
	50 例单相型	A_{10} ↑ B_7 ↓
	50 例反应型	
	30 例未定型	
江三多等(1984)	42 例双相型	A_9 ↑ B_8 ↑ B_{16} ↓

有关 HLA 抗原的连锁分析有数篇报告，Smeraldi 等(1978)应用同胞对法分析情感性精神病与 HLA 抗原的连锁关系，他们发现均患病的同胞对中具有相同 HLA 单倍型的

观察值比随机的预期值为高。Weitkamp 等 (1981) 和 Smeraldi 等 (1981) 研究的同胞对资料中显示相同的双相型疾病的分布曲线，他们获得有力证据，提示染色体上 HLA 区域邻近的遗传物质(DNA)是包含有易患情感性精神病的座位。在 Smeraldi (1981) 所研究同胞对中 HLA 单倍型分布的预期值与观察值间无显著性差异，支持情感性疾病的易患基因座位与 HLA 单倍型相连锁(表 3-19)。

表 3-19 同病和非同病情感性精神病的同胞对中 HLA 单倍型的分布

组　别	重组率 (θ)	2 条单倍型相同 (N = 17)	1 条单倍型相同 (N = 29)	无单倍型相同 (N = 9)	χ^2
均患同病同胞对 (N = 26)					
观察值	0.125	11	12	3	0.0085
预期值		11.08	11.8	3.12	
非同病同胞对 (N = 29)					
观察值	0.125	3.4	13.39	5.18	0.93
预期值		4.55	11.25	6.17	

另一报告是 Targum 等(1979)的工作，在一些二代的家庭中没有发现情感性精神病和 HLA 有连锁的证据。

最近 Weitkamp 等 (1980) 分析 HLA 与单相型抑郁症的连锁关系，显示否定结果。

由上述 HLA 抗原的关联和连锁分析可见，HLA 抗原与躁郁症在遗传上联系尚未有定论。值得进一步深入工作。

三、氟美松抑制试验

早在 1960 年 Liddle 用氟美松抑制试验 (DST) 来鉴别柯兴氏病，患者服用氟美松后如能正常地抑制肾上腺皮质激

素的分泌，就可排除柯兴氏病。到了60年代末70年代初，Stoker、Carroll，首先将DST用于抑郁症诊断。因为正常人服氟美松后，通过负反馈机制抑制肾上腺皮质激素分泌，而抑郁症患者不同，血浆皮质醇浓度升高，能抵制氟美松的抑制作用，所以抑郁症患者服用氟美松后血浆皮质醇浓度较正常人和其他精神病患者为高，这就是用于诊断的基本原理。

此后，Carroll对215例抑郁症，153例非抑郁症的患者作DST，从而在1981建立了DST的标准化程序。具体操作为前一晚口服氟美松1mg，次日下午4点钟和11点钟采血测定血浆皮质醇浓度。如有一次测定结果是≥5μg/dl浓度则判定为阳性。Carroll认为采用上述测定方法对抑郁症诊断的阳性率可达65%。

关于DST在国内外开展大量工作，仅在80年代初的2年中就有9篇文献报告检测1 100例患者的结果，非抑郁症患者DST阴性率为96%，而抑郁症患者有24—100%的DST阳性率。

国内也发表过数篇报告，其研究结果如下。

谢光荣等(1984)测定95名正常人和47例原发性抑郁症患者，口服1mg氟美松后测定血浆皮质醇含量，结果49%患者对DST敏感，含量均大于5μg/dl，并且单相型比双相型敏感性增高。

谭明刚等(1985)检测42例躁郁症和50例正常人DST，以大于5μg/dl为阳性标准，患者组阳性率19.05%，对照组为4.0%。

沈其杰等(1985)检测145例，其中29例原发性抑郁症，12例其他抑郁症，54例非抑郁症，结果阳性率分别为抑郁症(36.7%)、非抑郁症(48.1%)均显著高于正常人(8.4%)，但提示DST作为原发性抑郁症生物学诊断指标不够理想。

顾牛范等(1985)检测35例急性精神分裂症和35例重性抑郁症的DST,阳性率结果分别为5.7%和42.9%,有显著性差异(P<0.01)。又测定有精神病家族史一级亲属中DST阳性者为66.7%(6/9),无家族史者的一级亲属中DST阳性率为34.6%(9/26),因而认为DST有助于临床诊断,但不能作为诊断抑郁症的唯一实验室指标。

周东来等(1985)检测202例精神病患者和20例正常人的DST,结果列于表3-20,结果提示DST可作为抑郁症诊断、分型、评定疾病严重程度的辅助指标。

表3-20 抑郁症患者治疗前DST阳性率与对照组的比较

DST的对象	例数	阳性数	阴性数	阳性率(%)
抑郁症	60	21	39	35.0
内源性抑郁	34	19	15	55.9
躁郁症	25	13	12	52.0
更年期	9	6	3	66.7
非内源性抑郁	26	2	24	7.7
精神分裂症	48	6	42	12.5
正常	20	1	19	5.0

范孟浩等(1985)检测99例精神病人和32名正常人DST,阳性率结果如下:抑郁症43.7%(7/16),躁狂症41.8%(5/12),分裂情感性精神病50%(1/2),精神分裂症20.2%(14/69),正常人28.2%(9/32)。表明抑郁症和躁狂症DST阳性率均高于正常人和分裂症患者。

由此可见,大多数研究工作均支持这种观点,即抑郁症患者的DST阳性率较高,可以辅助诊断。如果再深入开展抑郁症患者的父母、同胞和子女的DST研究,探索DST是否可作为预测子女患抑郁症的指标,也许同样有重要意义。

四、DNA 标志的分析

以往对遗传性疾病与生物学标志之间关系的研究，主要是在表型特性及基因产物的水平上进行，从而间接地推算或估计遗传病的缺陷的本质。近年来由于重组 DNA 技术的发展，已能对疾病的异常基因的核苷酸结构直接进行分析，或对与限制性片段长度多态性 (RFLP) 呈连锁的遗传病的基因缺陷作间接分析。这样，建立起一种新的“DNA 分析方法”，又称为“基因诊断法”。

情感性精神病的 DNA 分析在国外已经开始探索，由于这类疾病的基因在染色体上的定位及基因产物尚未确知，故采用克隆的基因片段为探针，通过多态性 DNA 片段与情感性疾病的连锁关系，间接检测本病的基因缺陷。首先报道这方面工作的是美国科学家 Egeland, J 等，于 1987 年 2 月在英国的自然杂志(Nature)上发表题为《与 11 号染色体上DNA 标志有关的双相情感性疾病》的论文。 文中指出在 Amish 群体中证实情感性精神病的易患基因与人类 11 号染色体上的胰岛素(INS)基因、癌基因 Ha-ras-1 紧密连锁，从而间接检测出情感性精神病的易患基因在 11 号染色体的短臂上。

Egeland 等(1987)开展此项研究首先选择 Amish 群体，此群体在美国东南的 Pennsylyania 州，现有 1 2000 人口，是 30 个祖辈的后代，这些祖辈是在 18 世纪由欧洲移居这里，因此该群体还保留了大家庭结构，并有详细的家庭系谱记录，故从 1976 年就开始对 Amish 群体进行大量精神病遗传方面研究。 经临床和群体遗传分析表明 Amish 群体中情感性精神病的特征，包括基本精神症状、发病年龄、发病过程、药物治疗反应，以及群体发病率均与非 Amish 群体是一样的，而且该

群体中社会因素影响也较小，无严重的酗酒离婚、犯罪等暴力行为的发生，非常适合于遗传学研究。同时经家系的分离分析研究表明，该群体中双相情感性精神病遗传方式属常染色体显性遗传，疾病基因在群体中的频率为 0.021±0.002。对于 30 岁及 30 岁以上个体的疾病基因外显率为 0.63（基因型为 AA 和 Aa），而正常基因型(aa)的外显率为 0.0001，十分适合遗传标志研究。

该群体中共有 32 个双相型情感性精神病家系，Egeland 选择调查了其中一个较大而完整的家系(谱系 110)，编号 110 谱系中含有 3 个双相型家庭，共有 81 成员，62 人在精神上是健康的，19 例患有情感性疾病，经 RDC 标准诊断表明其中 14 人患双相型，5 人患单相型；14 个双相型患者中 11 人诊断为双相 I 型，1 人为双相 II 型，1 人为分裂情感型，1 人为不定型。在 DNA 分析中，应用胰岛素（INS）和癌基因 Ha-ras-1 的克隆基因片段为探针，对于胰岛素探针采用的限制性内切酶是 Pvu II，经内切酶消化后多态片段为 A-760 bp，B-800 bp，C-830 bp，D-2 300 bp；对于 Ha-ras-1 座位采用 Sac I 限制性内切酶，获得多态片段为 1—5.2 kb，2—5.7 kb，3—6.2 kb，4—6.8kb。经家系的 RFLP 的连锁分析，结果是令人鼓舞的，Ha-ras-1 的多态片段 1 和 INS 的多态片段 c 与疾病基因相连锁，有力地肯定了双相型情感性疾病易患基因与胰岛素座位及 Ha-ras-1 基因座位呈紧密连锁(见表 3-21 和表 3-22)。因而推测双相情感性精神病的易患基因在人类的 11 号染色体的短臂上。

由上表中数据可见，Ha-ras-1 连锁分析中基因外显率在 0.55—0.95 间，最大 Lads 值为 3.070—4.322，其对应重组率(θ)为零，表明 Lods 值已经大于 3，肯定了 Ha-ras-1 座位与疾病基因座位为紧密连锁。在 INS 连锁分析中基因外显率

表 3-21 INS 和情感性精神病的座位之间成对法连锁分析的 Lods 值
(自 Egeland 等,1987)

最大的外显率	重组率 (θ)						
	0.000	0.001	0.010	0.030	0.050	0.070	0.1000
0.63	1.671	1.677	1.714	1.752	1.754	1.733	1.674
0.85	2.634	2.632	2.615	2.566	2.503	2.431	2.308

表 3-22 Ha-ras-1 和情感性精神病的座位之间成对法连锁分析的 Lods 值
(自 Egeland 等, 1987)

最大的外显率	重组率 (θ)						
	0.000	0.001	0.010	0.030	0.050	0.070	0.1000
0.55	3.070	3.068	3.068	2.971	2.888	2.796	2.643
0.63	3.340	3.337	3.310	3.239	3.155	3.059	2.898
0.85	4.083	4.080	4.061	3.997	3.912	3.810	3.631
0.95	4.322	4.321	4.310	4.258	4.178	4.077	3.894

为 0.63 和 0.85 时,最大 Lods 值为 1.754 和 2.634,其对应重组率(θ)为 0.050 和零, Lods 值也大于 1,支持 INS 座位与疾病基因座位为紧密连锁(有关 RFLP 的连锁分析原理可参阅第十四章有关内容)。 因此双相型情感性精神病的易患基因可定位于人类 11 号染色体的短臂上。

这项研究具有重大意义，在精神病的分子遗传学研究上作了良好开端，也标志着精神病遗传研究进入了“现代遗传学”的时代。

Egeland 等 (1987) 工作的同时，英国和冰岛的科学家 Hodgkinson, S 等 (1987) 和美国科学家 Detera-Wadleigh、SD 等(1987)在同一期自然杂志上分别发表了文题为“躁狂抑郁症具有异质性的分子遗传证据”和“在三个北美家系中不支持 c-Harvey-ras-1 和胰岛素基因与情感性精神病紧密连

锁”的论文。Hadgkinson 等在冰岛的 3 个情感性疾病家系 (F_2、F_6、F_{13})中，用 Ha-ras-1、胰岛素及酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH) 基因为探针，作 RFLP 的连锁分析，结果不支持疾病基因与这 3 个标志基因相连锁(见表 3-23)。Detera-Wadleigh 等在非 Amish 群体的另 3 个北美的情感性疾病家系中，应用 Ha-ras-1 和胰岛素基因为探针，作家系的 RFLP 的连锁分析，结果也不支持连锁关系的存在。

表 3-23 情感性精神病和 3 个标志座位间连锁分析的 Lods 值

(自 Hodgkinson, 1987)

应用模式 II[1]	重组率 (θ)						
	0.00	0.001	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40
Ha-ras-1							
F_2	−∞	−11.39	−3.05	−1.71	−0.56	−0.09	+0.07
F_6	−∞	−2.36	−0.66	−0.36	−0.09	+0.03	+0.05
F_{13}	−∞	−3.03	−1.28	−0.92	−0.46	−0.18	−0.04
INS							
F_2	—	—	—	—	—	—	—
F_6	−∞	−9.85	−1.68	−0.54	+0.16	+0.18	+0.03
F_{13}	−∞	−11.09	−2.79	−1.50	−0.45	−0.07	+0.01
TH							
F_2	−0.05	0.05	0.04	0.00	0.08	0.12	0.09
F_6	−∞	−8.39	−1.81	−0.86	−0.21	+0.02	+0.01
F_{13}	−∞	−4.80	−1.44	−0.89	−0.39	−0.15	−0.03

1) 模式 II 指 3 个家系合并后的基因外显率为 0.14、0.51、0.70、0.89 和 1.00。

由上述 3 项研究结果提示情感性精神病的基因缺陷也许在不同地区的群体中有差异，这是从分子水平上揭示这类疾病的复杂性和遗传上异质性。

有关 11 号染色体上 DNA 标记研究外，1987 年 Mendlewicz 等采用X染色体上的凝血因子 IX(F9)为探针，分析躁

郁症的 RFLP。经内切酶 Taq1 消化和 F9 的分子杂交可产生 5.3kb 带子和具多态性的 1.3kb 或 1.8kb。结果在 10 个躁郁症家系的连锁分析中表明，当疾病基因的外显率为 1、0.9 和 0.8 时，其最大 Lods 值分别为 3.10($\theta = 0.11$)、2.75 和 2.40，支持 F9 基因与躁郁症基因呈连锁，因而推测该病基因位于 X 染色体的 Xq27 区域上。

第五节 遗传方式

综上所述，无论双生儿、寄养子，还是群体遗传流行病学研究，均支持遗传因子在本症的病因中占有重要地位。然而本症的遗传方式像精神分裂症一样至今不清楚。但是，有两种遗传方式，即常染色体隐性遗传和 X 连锁隐性遗传可以从本症中排除。排除前者是由于情感性精神病家系中近亲婚配不多见，疾病可连续传递几代，以及患病先证者的同胞发病率往往高于其他亲属。排除后者主要是依据本症患者中女性多于男性，双亲均患病的子女并非 100% 患病。

为此，对本症的遗传方式提出如下几种假说。

一、常染色体单基因显性遗传

该假设于 1926 年 Rüdin 提出，以后为 Kallmann 和 Stensteds 所支持。假设立足于以下几点①家系中可以连续几代出现患者。②男性和女性均可患病。③患病先证者父母、同胞及子女的发病率几乎是接近的。④近亲婚配家庭的子女发病率不比群体发病率高。至于子女患病率低于 50%，可用显性基因不完全外显给予解释，一般认为杂合子基因型的外显率约 30%。

二、X连锁显性遗传

1934年 Rosanoff 根据群体中女性患者是男性患者的两倍，首先提出本症为X连锁的显性遗传。以后 Reick (1969) 报道14例患病父亲的子女中，女儿患病13人，儿子患病1人；而35例患病母亲的子女中，21个女儿和14个儿子均患本病，似乎疾病遗传是通过父传女儿，母传女儿和儿子，支持 Rosanoff 提出X连锁的显性遗传的可能性。另外，进一步分析同胞患病情况，发现20例男性先证者有兄弟17人，其中4人患病(24%)，有姐妹14人，其中3人患病(21%)，39例女性先证者，有兄弟27人，无一人患病，姐妹36人，其中9人患病(25%)，也支持X连锁显性遗传。

另一个有力的论证是 Mendlewicz (1979) 发现双相情感性精神病与X染色体上标志性状（如红绿色盲、Xg 血型等）有着连锁关系。

Mendlewicz 收集了8个具有色盲性状的双相型家系，经连锁分析，最大 Lods 值为1.55，已经大于1，支持色盲性状与双相型有连锁，最大 Lods 值对应重组率(θ)为0.15，说明色盲基因与双相型疾病基因在染色体上距离为中度连锁。由于已经知道色盲基因在X染色体上，所以双相型的疾病基因也在X染色体上，从而认为本症为X连锁显性遗传。

近年来的研究对这种遗传方式的假设提出许多不同意见。在患病者的性比上，发现女性患者不一定两倍于男性患者，群体中双相型发病率，Nielsen (1979) 报告丹麦的男性为0.14‰，女性0.7‰；Weeke (1979) 也报告丹麦群体中男性0.15‰，女性0.17‰，国内赵亚忠等 (1986) 报告男性0.68‰，女性0.84‰；而非双相型抑郁症却是女性发病率显著

高于男性，Essen-Möller 等(1961)报告瑞典男性 0.82‰，女性 2.47‰；Wecke 等(1975)报告丹麦的男性为 1.30‰，女性为 3.30‰；Wing 等(1976) 报告英国的男性为 2.01‰，女性为 3.81‰。因早期调查资料表明女性患躁郁症多，可能是妇女患病后容易引起注意和入院治疗，以及男子自杀率比女子高的缘故。

另在家系调查方面，发现父亲和儿子可以同患躁郁症(见表 3-24)，这现象难以用X连锁显性遗传解释。但是，也必须注意表 3-24 中，父-子同病的家庭中有很大比例的家庭为父母双亲均患情感性精神病。

表 3-24 11 份研究报告中双亲和子女同患情感性精神病的分析

(自 Zerbin-Rüdin, 1979)

编号	双相型先证者		患病先证者和患病双亲的组合				作　者
	女性	男性	父-子	母-子	母-女	父-女	
1	54	35	3[1]	17[1]	17	13	Winokur (1970)
2	81	57	13	2	8	22	Perris (1971)
3	15	13	—	10	8	1	Taylor 和 Abrams (1973)
4	20	19	2	3	4	4	Goetzl 等(1974)
5	78	56	10	33	28	17	Mendlewicz 等(1974)
6	25	21	4	9	13	5	James 和 Chapman (1975)
7	100	100	11[2]	11[2]	14	12	Loranger (1975)
8	29	21	7	7	5	1	Smeraldi 等(1977)
9	—	30	2[3]	8[3]	—	—	Helzer 等(1974)
10	—	96	14[4]	20[4]	—	—	Dunner 和 Fieve (1975)
11	—	16	7	1	—	—	Von Greiff 等(1975)
合计	402	464	73	121	97	75	

1)、2)、3)、4) 表示资料中包括父母同患情感性精神病的家庭分别为 3 个、5 个、1 个和 4 个。

另外 Slater 和 Cowie (1971)按照X连锁显性遗传规律

推算理论上的性比与实际调查性比资料并不十分一致(表3-25),与该遗传假设也发生矛盾。

表3-25 理论上性比与实际调查的性比的比较

(自 Slater 和 Cowie, 1971)

不同性别先证者的亲属	亲属中患者数		按X连锁显性遗传推算的理论值男性:女性
	男性	女性	
双相型男性先症者的			
同胞	10	17	1:1
子女	6	7	0:1
双相型女性先证者的			
同胞	18	19	1:3
子女	1	2	1:1
单相型男性先证者的			
同胞	14	11	1:1
子女	1	9	0:1
单相型女性先证者的			
同胞	11	16	1:3
子女	3	2	1:1

Mendlewicz 之后一些连锁分析的报告也不支持双相型与X染色体上标志性状相连锁。如 Gershon 等(1979)报告6个双相型先证者家系中色盲性状的分布,经连锁分析处理后,总 Lods 值小于1,不支持它们之间发生连锁。Leckman 等(1979)报告6个双相型先证者家系中 Xg 血型(X连锁的血型)的分布,经连锁分析后,总 Lods 值也小于1,不支持连锁的存在。还有国内牛淑华等(1986)分析4个双相型家系与色盲的连锁关系,结果 Lods 值为0.234,也说明它们的连锁关系不是十分肯定的。

由此可见,情感性精神病的X连锁显性遗传的假设还存在着许多问题,有待进一步探讨。

三、多基因遗传

多基因遗传是目前较多学者主张的一种遗传假设（Perris，1971；Slater 和 Tsuang，1968;张玉河等，1986)。

Slater（1966）为了区分多基因遗传和不完全外显的单基因显性遗传，设计一种简单的计算模式，这种模式基于分析家系中除先证者外的其他病例分布于父系或母系中的差异。若是单基因显性遗传病，则先证者的父母、二级和三级亲属中其他继发病例应该集中分布在父系一方或母系一方；而多基因遗传病不同，往往亲属中病例同时分布在父系和母系里。Slater 和 Tsuang（1968）依据此种计算模式，分析了精神分裂症和躁狂抑郁症的遗传方式，结果列于表 3-26 中。

表 3-26 单侧分布和双侧分布的 χ^2 吻合测验

	观察值	理论值	χ^2 测验
精神分裂症家系			
单侧分布	41.8	35.3	$\chi^2=3.58$
双侧分布	11.2	17.7	
总和	53.0	53.0	
躁狂抑郁症家系			
单侧分布	53.3	50.0	$\chi^2=0.67$
双侧分布	21.6	25.0	
总和	75.0	75.0	

表中单侧分布指父-父和母-母的组合，双侧分布指父-母的组合，理论上计算表明凡属多基因遗传时，单侧分布与双侧分布为 2∶1。因此由表 3-26 可清楚看到，躁狂抑郁症可能属多基因遗传，而精神分裂症可能有一个显性的单基因存在。

多基因遗传的论证也可按 $x_r = x_g - rh^2a_g$ 公式计算(江三多，1986)。依据张玉河的报道资料，山东地区情感性精神病的群体发病率为 1.01‰，$h^2 = 85.59\%$；则 $x_g = 3.090$，$a_g = 3.367$，$x_r = 3.090 - (0.5)(0.8559)(3.367) = 1.6491$，当 $x_r = 1.6491$ 时，一级亲属的理论患病率为 $q_r = 4.95(\%)$。再计算二级亲属的理论患病率，$x_r = 3.090 - (0.25)(0.8559)(3.367) = 2.3695$，当 $x_r = 2.3695$ 时，$q_r = 0.89(\%)$。实际调查获得一、二级亲属患病率分别为 4.84‰和 1.09‰，与按阈值理论计算的理论患病率（4.95 和 0.89%）无差异（$P > 0.05$），所以认为情感性精神病可能属于多基因遗传。

四、异质性遗传

此遗传假设的观点把本症看作是一组症状群，由许多遗传方式不同的疾病单元组成。如单相和双相情感性精神病，各有不同遗传基础，就可能有不同遗传方式，因而认为单相型的遗传方式可能为多基因遗传，而双相型的遗传方式可能有两种，即X连锁显性遗传和常染色体显性遗传（娄焕明等，1981）。

由此可见，情感性精神病的遗传方式还处于各种遗传假设中，尚未有最后的定论。近年来，国外正在开展的有关本症的 DNA 分析工作，也许会大大促进这方面研究进展。

第六节　治疗和预防

一、躁狂症的治疗

本症主要用药物治疗，锂盐对躁狂症的疗效已经确认。一

般有效率约 80% 左右，如无禁忌可首选。如果兴奋躁动不易迅速控制，锂盐可与氯丙嗪等抗精神病药物或电抽搐治疗合并应用。

常用制剂为碳酸锂，治疗前应详细进行体格检查，凡有严重心血管病、肾病、脑器质性疾病者禁用。由于治疗量与中毒量比较接近，故在治疗过程中应密切注意病情变化及副作用，可把测定患者的血锂浓度作为监测手段，以防过量锂盐而中毒，一般有效血浓度为 0.8—1.2mEq/L。

锂盐长期维持治疗可防止本症的复发。

此外抗精神病药物氯丙嗪、氟哌啶醇及电抽搐疗法对控制本症的兴奋症状均有一定效果。

二、抑郁症的治疗

对于抑郁症，如果患者病情严重，自杀危险性大，而无禁忌症，应速采用电抽搐治疗。往往是显效快，待症状缓解后用抗抑郁药物来维持。

药物治疗的首选药物为三环类抗抑郁剂，如丙咪嗪、阿米替林、多虑平等，对 60—70% 的患者有效。有时也可考虑与酚噻嗪类抗精神病药物合并使用。对于部分患者三环抗抑郁剂无效者，可改用单胺氧化酶抑制剂治疗。但是，必须停药 2 周后方可，二药禁忌合用。

此外胰岛素低血糖治疗对轻性抑郁症有一定治疗效果，并可改善患者的食欲和睡眠。

三、预　　防

情感性精神病的预防，从临床考虑在于早诊断，早治疗和

预防复发。从遗传和优生考虑，首先应反对本症患者与患者通婚生育，也应反对本症患者与分裂症患者通婚生育；其二防止本症的两个高发家系中正常家属成员间通婚；最后是开展遗传咨询工作，估测未来孩子患情感性精神病的再显率，预防高风险儿童的出世。

有关本症的咨询方法，可参考张玉河(1986)制备的情感性精神病的遗传咨询表(3-27)。

表 3-27 情感性精神病的再显风险估计(%)（自张玉河，1986）

(外)祖父母		正常同胞数	父母患病人数								
			0			1			2		
			患病同胞数								
正常人数	患病人数		0	1	2	0	1	2	0	1	2
4	0	0	0.093	2.91	9.09	3.36	11.16	19.69	38.63	43.14	47.10
3	1		0.64	5.62	12.97	4.24	12.71	21.50	43.34	47.48	51.06
2	2		3.43	11.35	19.27	16.17	25.47	32.92	48.15	51.91	51.11
4	0	1	0.091	2.73	8.40	3.09	10.09	17.86	35.79	40.13	44.02
3	1		0.61	5.18	11.90	3.86	11.43	19.44	40.17	44.25	47.84
2	2		3.15	10.33	17.66	14.38	22.93	30.05	44.66	48.45	51.76
4	0	2	0.083	2.57	7.82	2.87	9.21	16.33	33.38	37.33	41.30
3	1		0.58	4.81	11.01	3.56	10.40	17.73	37.43	41.39	44.94
2	2		2.91	9.49	16.27	12.94	20.81	27.58	41.59	45.35	48.68

如叔伯姑舅姨亲属中有患者，应将上表有关机率加下表的追加机率

		患病人数	1	2	1	2	1	2
4	0	追加机率	0.66	2.09	1.76	3.71	1.08	2.05
3	1		1.15	2.84	1.91	3.92	1.02	1.91
2	2		1.81	3.64	2.14	3.92	0.94	1.76

遗传咨询表可用来估计再显风险（recurrence risk），所

谓再显风险是指出现过某种遗传性疾病的家系中，对于未来出世的孩子可能患同类疾病的机率。现举例说明该表的使用。

如咨询者问：本人健康，其妻患有躁狂症，其父及岳母也患有忧郁症，自己的兄弟姐妹中有 2 人患有躁狂抑郁症，而妻子兄弟姐妹中无患病者，问其生育第一个子女患本病的机率多少？

答：未来孩子的父母有 1 人患病；(外)祖父母 2 人正常，2 人患病；此家庭中有病和无病孩子数均为 0，查表可知未来孩子患同病的风险为 16.17%，又获未来孩子的叔伯姑舅姨中有 2 人患病，追加的风险为 3.92%，则未来孩子总的患病风险为 20.09%。

因此，该孩子出世后患病风险极大，在本症尚无有效的产前诊断方法之前，以终止妊娠为好。

此表的判断标准相同于精神分裂症的遗传咨询原则。

（江三多）

第四章　分裂情感性精神病

精神分裂症和情感性精神病是两类主要的精神病。在遗传研究上，有人认为它们之间在遗传上有联系，但更多学者持相反观点，认为各有不同的遗传背景。理由为躁郁症患者的一级亲属中分裂症的发病率与普遍人群相同（Zerbin-Rüdin, 1967; Winokur, 1969），而分裂症患者亲属中躁郁症的发病率也是低的。另外双生儿的研究至今未发现一对双生儿中有一成员患分裂症，另一个成员患情感性精神病的情况。支持这两类精神病有联系的依据极少，当然这并不意味着这两种疾病在临床症状上毫无相互覆盖的现象，事实上躁狂症患者可出现分裂样症状（如幻觉、妄想），甚至不典型躁郁症可误诊为分裂症（Clayton, 1968）；同样慢性精神分裂症患者也可显现躁狂或忧郁症状。因而在临床上把具有混合症状的一组患者称为分裂情感性精神病（schizoaffctive psychosis, SAP）。虽然世界卫生组织《国际疾病分类》第九版中已收编 SAP 的名称。美国的 DSM III 和国内"中华医学会精神疾病分类(1984)"均将本症列入，但是对于 SAP 是否属独立病种，疾病属性等问题尚有争论，所以我国精神疾病分类（1984）将 SAP 归于"其他精神病"的一类中，并指出在分类上归属未定的精神病。

第一节　临床特征和诊断

一、名称由来

精神科临床上，既有精神分裂症典型症状又有情感性精

神病的主要症状的一组患者，往往给诊断带来困难。由于他们的病程转归、遗传素质、治疗效果等的特殊性，现在已从分裂症的亚型中区分出来，称为分裂情感性精神病（SAP）。这一名称早在1933年 Kasanin 就已提出，在其前后还有不少学者对这组患者给予其他各种命名，如 Langfeldt（1937）的精神分裂样的精神病（schizophreniform psychoses）; Kant（1940）的可恢复精神分裂症（recovered schizophrenics）; Vaillant（1962）的可缓解的精神分裂症（remissible schizophrenics）; Leonhard（1957）和 Perris（1974）的环性精神病（cycloid psychoses）; Bochnik 和 Gärtner-Huth（1982）的非典型精神病（atypical psychoses）等。但是，Kasanin 的 SAP 名称一直被采用至今。

为了遗传研究的需要，又将 SAP 分为 SA-A 和 SA-S，前者指 SAP 患者中以情感性症状为主，后者指以分裂症症状为主。还可将 SA-A 再区分为 SA-躁狂型（SA-manic）和 SA-抑郁型（SA-depressed）。

二、临床表现及诊断

SAP 临床表现的主要特征如下：①情感性症状（躁狂或抑郁）和精神分裂症症状（主要为思维障碍）在一个患者的一次发作中同对出现，也可以在不同次发作中无规则的交替出现。②虽然精神症状有多次发作，但预后良好，在发作间歇期精神状态可呈正常。③无器质性脑症状群的征象。据夏镇夷等（1978）报道，在70例 SAP 患者中，情感障碍以双相的躁狂抑郁出现较多，思维障碍可见于全部患者，常见症状为妄想、联想障碍等，感知障碍多见幻听，行为障碍为兴奋躁动，意识模糊呈梦样恍惚状态。另外，史惠林等（1984）分析100例

SAP的临床资料，也同样发现 SAP 患者中精神症状是以幻听为主的感知障碍，妄想和联想障碍为主的思维障碍，躁狂为主的情感障碍，恍惚和模糊的意识障碍。在分裂和情感症状的出现上，多数是在一次发作中兼有，而在多次发作中交替出现约占总病例的 1/3。

有关本症的诊断，主要依据临床的表现，可归纳如下几个指标(夏镇夷等，1983)。

症状指标 明显的躁狂或抑郁与分裂症的症状同时出现，或者这两类症状在不同次发作中交替出现。

病程指标 起病多数较急，病程为反复发作，缓解时精神状态良好。

参考指标 病前个性无明显缺损，对社会适应功能良好。发病可以有诱因，并且部分患者具家族遗传史。

其中症状指标和病程指标为主要诊断指标。

国内的 SAP 诊断标准基本上依据这些指征。史惠林等(1984)在自己临床研究的基础上对本症诊断标准具体化为如下7点：①大多为急性或亚急性起病。②病前社会适应能力大多良好。③本症包括有分裂症和情感性精神病两组症候群，但表现均不典型。④分裂症的症候群虽有联想障碍、逻辑障碍、妄想和幻觉，但时间不持久，妄想结构简单不系统和不固定，与典型分裂症有差异。⑤情感症候群表现为不协调的情感障碍，患者无相应的内心体验，无感染力，不能使周围人产生情感上的共鸣。⑥不协调性兴奋性运动明显时部分患者可出现轻度意识障碍。⑦在情感性症状发作中，可全神贯注于与心境不协调的妄想或幻觉之中，在临床表现上处于支配地位时，感情症状就不再继续存在。

然而，必须指出，采用不同诊断标准所诊断的 SAP 之间有差异，并不完全一致的。

Berner（1986）曾用《国际疾病分类》第九版（ICD-9）诊断为 295 精神分裂性精神质，296 情感性精神病，297 偏执状态或 298 其他非器质性精神病首次入院的 200 例患者，再用四种诊断标准，即 ICD-9，DSM-III，RDC（研究用诊断标准）和 VRC（维也纳的研究标准）分别对每个患者作再诊断，发现他们之间诊断为 SAP 的一致性（kappa 值）并不完全一致，结果如表 4-1。

表 4-1　不同诊断标准诊断的 SAP 之间一致性（kappa 值）的比较

	RDC	ICD 295.7	DSM-III 295.70
RDC			
ICD 295.7 分裂情感型	0.69		
DSM-III 295.70 分裂情感型	0.19	0.22	
VRC	0.11	0.19	0.59

第二节　遗传学的研究

分裂情感性精神病中遗传因素的效应较为明显，许多学者对本症作了不少家系、双生儿及与 HLA 抗原关联的研究，研究目的不仅是了解遗传因素对发病的作用，更多的研究是在于从遗传上探索本症的疾病属性。

一、患病率和发病率

从群体角度调查 SAP 的患病率较困难，因为诊断标准不同，往往差异较大。Cuttiny（1978）报告首次住人精神病院的患者中约 2% 诊断为 SAP。Post（1971）认为有 6% 住院患者的诊断介于妄想型和情感性精神病之间，其中 1/3 患者以后可作出某种诊断，但 4% 仍然是作为难以诊断

的病例。Brockington 等（1980）也认为在首次入院患者中3.7% 的诊断介于妄想型和情感性精神病之间，约有 10% 的患者混有抑郁症状和分裂症症状(或妄想症状)。Brockington 等（1980）提出分裂抑郁精神病的发病率估计为每年每100 000 人群中发生 4 例；分裂躁狂精神病的发病率估计为每年每 100 000 人群中发生 1.7 例。

因此，尽管缺少群体调查资料，对 SAP 的概念尚有争论，初步估计 SAP 患者占首次入院患者中的 2—4%；分裂抑郁和分裂躁狂的发病率分别为 4×10^{-5} 和 1.7×10^{-5}。

国内陈昌惠等（1986）报道，六大行政区的 12 地区的SAP 的患病率为 0.10‰，时点患病率为 0.05‰，显然比分裂症和情感性精神病的总患病率和时点患病率低很多。

二、亲属的患病风险

家系调查表明 SAP 具有明显的家族遗传史，国内报道资料为 57.1%（夏镇夷等，1978）；39.0%（史惠林等，1984）。国外报道为 64%（Marneros 等，1986）。

SAP 先证者的亲属中患病风险，据国内夏镇夷等（1979）对 40 例患者分析，在一、二和三级亲属中各有患者 45 例、26 例和 14 例，说明亲缘关系越近，发病风险越高，经计算一级亲属患病率为 25.1%。国外研究就更深入，Winokur（1984)把双相型情感性精神病分为两组，一组伴有，一组不伴有妄想、幻觉等精神病症状，结果表明这两组患者的父母和同胞中患情感性精神病的风险分别为 13.1% 和 12.9%，差异是十分小的。继后，Winokur 研究 1920—1950 年间入院的 251 例诊断为躁狂抑郁症的患者，女性和男性分别占 62.5%和 37.5%，进一步将 21 例产后精神病者从 251 例中除去后，又将 230 例

分为两组，一组为66例，患者伴有 Schneider 的一级症状或紧张型症状，称为 SAP 双相型组，另一组164例，患者不伴有一级症状或紧张症状，称为其他双相型组，然而分析他们的亲属中情感性精神病和分裂症的患病风险，结果列于表4-2和4-3中。

表4-2 SAP 和其他双相型先证者的亲属中患情感性精神病的风险

	SAP (N＝66)		其他双相型 (N＝164)	
	患者数目	风险(%)	患者数目	风险(%)
母　亲	16	14	6	13
父　亲	12	9	2	4
姐　妹	13	10	7	16
兄　弟	22	15	6	13
合计亲属	63	12	21	11
男性亲属	34	13	8	9
女性亲属	29	11	13	14

表4-3 SAP 和其他双相型先证者的父母、(外)祖父母和三级亲属中精神分裂症的风险

患病数	SAP (N＝66)		患病数	其他双相型 (N＝164)	
	患分裂症人数	分裂症风险(%)		患分裂症人数	分裂症风险(%)
660	14	2.1	1 640	12	0.7

由上表结果可知，SAP 患者的亲属中患情感性精神病风险为12%，与其他双相型的11%无差异，而精神分裂症的风险不同，其他双相型为0.7%，几乎相当于普通群体的发病率，但 SAP 的亲属中风险恰为2.1%，显著高于0.7% ($P<0.01$)。说明 SAP 患者的亲属中分裂症和情感性精神病风险均远远高于普通群体的风险，表明 SAP 与这两类精神病在遗传上有内在联系。

表 4-4 比较一级和二级亲属中分裂症，情感性精神病，不分类内源性精神的发病率

研究对象	精神分裂症		情感性精神病		不分类内源性精神病	
	一级亲属	二级亲属	一级亲属	二级亲属	一级亲属	二级亲属
SAP (Kasanin)	2(10.0%)	3(15.0%)	—	—	2(10.0%)	1(5.0%)
SAP (RDC)/分裂样精神病 (Retterstφe)	4(25.4%)	2(7.7%)	3(11.5%)	1(3.9%)	1(3.9%)	3(11.5%)
SAP (Angst 等)	10(17.2%)	5(8.6%)	5(8.6%)	3(5.2%)	7(12.1%)	8(13.8%)
环性精神病 (Leonhard/Perris)	4(7.6%)	5(9.4%)	3(6.1%)	1(2.0%)	5(9.8%)	7(13.7%)
Bonn 研究分裂症样本	72(15.0%)	72(15.0%)	12(2.5%)	13(2.7%)	30(6.3%)	69(14.4%)

Gross（1986）归纳各家研究的 SAP 患者一级和二级亲属中分裂症、情感性精神病的发病率，并与 Bonn 研究的 502 例分裂症样本的结果相比较（如表 4-4）。

由表 4-4 可见：① SAP 患者亲属中各类精神病发病率几乎均高于 Bonn 研究的分裂症样本，说明遗传因素对 SAP 的效应更大。② SAP 的亲属中分裂症发病率高于情感性精神病。③一级亲属的疾病发病率高于二级亲属。④分裂症样本中，亲属主要患分裂症，而 SAP 的亲属中分裂症和情感性精神病发病率均较高。

另外，家系研究中有一个值得注意的结果，就是 SAP 患者家属中同患 SAP 的发病率均比分裂症和情感性精神病的发病率为低。Zerbin-Rüdin（1986）综合 6 个作者的工作，均是如此（如表 4-5）。

表 4-5 SAP 患者的一级亲属中各类精神病的风险

作者	先证者数目	SAP 先证者的一级亲属中患病风险			
		SAP (%)	分裂症 (%)	情感性精神病(%)	总计 (%)
Angst 等(1979)	150	3.0	5.3	6.5	14.8
Baron 等(1982)	50	2.2	2.2	18.9	23.3
Gershon 等(1982)	11	6.1	3.6	31.3	40.0
Mendlewicz 等(1979)	55	0	10.8	34.6	45.4
Scharfetter 和 Nuesperli (1980)	40	2.5	13.5	9.6	25.6
Tsuang 等(1977)	52	0	0.9	11.8	12.7

此研究结果提示 SAP 可能不是区别于分裂症和情感性精神病的一个独立病种，也可能不是分裂症或情感性精神病的一种亚型，而可能是后两种精神病的各种有关基因的随机组合，是一种混杂的症状群。

除了成年的 SAP 患者家系研究外，Eggers（1986）分

析 16 例患 SAP 的儿童和少年的家系，其中 5 例家族中无精神病史，11 例的各级亲属中均有精神病患者出现，在一级亲属中有抑郁症 3 例，分裂症 1 例，自杀者 2 例；二级亲属中抑郁症 3 例，分裂症 2 例，精神缺陷 1 例，自杀者 3 例；三级亲属中分裂症 2 例，自杀者 2 例。

最近 Baron (1982) 进一步分析 SAP 的家系，将 SAP 分为 SA-A（主要是情感性症状）和 SA-S（主要是分裂症症状），然后观察这两组患者的一级亲属中各类精神病的风险，可见 SA-A 组中情感性精神病风险（28.1%）高于 SA-S 组（10.9%），而 SA-S 组中分裂症风险（4.1%）高于 SA-A 组（0.0%），在同患 SAP 的分析中，虽然表明 SA-A 的先证者亲属中主要是患 SA-A（3.2%），无 SA-S 的患者；SA-S 的先证者亲属中主要是患 SA-S（0.7%），而无 SA-A 的患者（如表 4-6）。这一工作同样支持 SAP 不可能是一种有生物学基础的独立病种，在亲属中清楚地看到精神病的类型明显发生分离。

表 4-6 SA-A 和 SA-S 的先证者的亲属中主要精神障碍

（自 Baron, 1982）

先证者	一级亲属的患病风险(%)						
	SA-A	SA-S	合计的 SAP	双相型	单相型	合计的情感性精神病	精神分裂症
SA-A (N=22)	3.2	0.0	3.2	1.6	26.5	28.1	0.0
SA-S (N=28)	0.0	0.7	1.4	0.0	10.9	10.9	4.1

上述一系列的家系研究结果，至少表明 SAP 的发生与遗传因素明显有关，同时提示研究 SAP 的遗传问题将有助于分裂症和情感性精神病的病因探索，也许还会给精神病的分类和疾病本质了解提供有力的资料。

差异，而仅仅女性患者的活性较低；最近 Meltzer 等（1984）同样发现 24 例 SA-A，18 例 SA-S、54 例分裂症、32 例抑郁症和 87 例正常者之间血小板 MAO 活性均无差异。

因此 MAO 活性在 SAP 患者中未见特异性。

CT 研究 Luchins 等(1983)用 CT 技术分析各类患者的脑室比率（VBR），研究样本为 40 例分裂症、20 例情感性精神病、11 例 SA-S、5 例 SA-A 和 62 例正常对照，结果表明 10% 分裂症和 18.2% 情感性精神病患者的 VBR 大于正常值的 2 个 SD，而 16 例 SAP 患者中仅有 1 例的 VBR 大于正常值的 2 个 SD 占 6.3%，所以也未观察到 SAP 患者的 VBR 有特殊的异常。

HLA 抗原的分析 HLA 抗原是人体白细胞抗原，国内顾牛范等(1983)研究表明在 45 例 SAP 患者中 A_2 抗原频率减少，B_5 抗原的频率增高，与 289 例正常对照组比较分别为 31.11% 和 49.28%、26.67% 和 10.59%；其相对风险（RR）分别为 0.46 和 3.03。国外 Adler 等（1985）报道 13 例 SAP 患者中 A_1 抗原增高，A_2 抗原减少，其相对风险（RR）分别为 3.65 和 0.09，A_2 抗原频率在 SAP 患者中减少，国内外报道是一致的。另外 Adler 将 13 例 SAP 的结果与 24 例分裂症患者相比较，结果分裂症患者中 A_1 抗原和 B_8 抗原降低，A_2 抗原增高，其相对风险分别为 0.16、0.17 和 16.8。上述研究表明分裂症和 SAP 的 HLA 抗原分布不一致，以及 A_2 抗原频率的减少是否有特异性，还要进一步证实。

第三节 疾病属性与遗传分析

长期来，分裂情感性精神病的本质争论甚多，各学者的意见不一致，大致可归纳为如下几种：① SAP 为独立的疾病单

差异，而仅仅女性患者的活性较低；最近 Meltzer 等（1984）同样发现 24 例 SA-A，18 例 SA-S、54 例分裂症、32 例抑郁症和 87 例正常者之间血小板 MAO 活性均无差异。

因此 MAO 活性在 SAP 患者中未见特异性。

CT 研究 Luchins 等(1983)用 CT 技术分析各类患者的脑室比率（VBR)，研究样本为 40 例分裂症、20 例情感性精神病、11 例 SA-S、5 例 SA-A 和 62 例正常对照，结果表明 10% 分裂症和 18.2% 情感性精神病患者的 VBR 大于正常值的 2 个 SD，而 16 例 SAP 患者中仅有 1 例的 VBR 大于正常值的 2 个 SD 占 6.3%，所以也未观察到 SAP 患者的 VBR 有特殊的异常。

HLA 抗原的分析 HLA 抗原是人体白细胞抗原，国内顾牛范等(1983)研究表明在 45 例 SAP 患者中 A_2 抗原频率减少，B_5 抗原的频率增高，与 289 例正常对照组比较分别为 31.11% 和 49.28%、26.67% 和 10.59%；其相对风险（RR）分别为 0.46 和 3.03。国外 Adler 等（1985）报道 13 例 SAP 患者中 A_1 抗原增高，A_2 抗原减少，其相对风险（RR）分别为 3.65 和 0.09，A_2 抗原频率在 SAP 患者中减少，国内外报道是一致的。另外 Adler 将 13 例 SAP 的结果与 24 例分裂症患者相比较，结果分裂症患者中 A_1 抗原和 B_8 抗原降低，A_2 抗原增高，其相对风险分别为 0.16、0.17 和 16.8。上述研究表明分裂症和 SAP 的 HLA 抗原分布不一致，以及 A_2 抗原频率的减少是否有特异性，还要进一步证实。

第三节 疾病属性与遗传分析

长期来，分裂情感性精神病的本质争论甚多，各学者的意见不一致，大致可归纳为如下几种：① SAP 为独立的疾病单

差异，而仅仅女性患者的活性较低；最近 Meltzer 等（1984）同样发现 24 例 SA-A，18 例 SA-S、54 例分裂症、32 例抑郁症和 87 例正常者之间血小板 MAO 活性均无差异。

因此 MAO 活性在 SAP 患者中未见特异性。

CT 研究 Luchins 等(1983)用 CT 技术分析各类患者的脑室比率（VBR），研究样本为 40 例分裂症、20 例情感性精神病、11 例 SA-S、5 例 SA-A 和 62 例正常对照，结果表明 10% 分裂症和 18.2% 情感性精神病患者的 VBR 大于正常值的 2 个 SD，而 16 例 SAP 患者中仅有 1 例的 VBR 大于正常值的 2 个 SD 占 6.3%，所以也未观察到 SAP 患者的 VBR 有特殊的异常。

HLA 抗原的分析 HLA 抗原是人体白细胞抗原，国内顾牛范等(1983)研究表明在 45 例 SAP 患者中 A_2 抗原频率减少，B_5 抗原的频率增高，与 289 例正常对照组比较分别为 31.11% 和 49.28%、26.67% 和 10.59%；其相对风险（RR）分别为 0.46 和 3.03。国外 Adler 等（1985）报道 13 例 SAP 患者中 A_1 抗原增高，A_2 抗原减少，其相对风险（RR）分别为 3.65 和 0.09，A_2 抗原频率在 SAP 患者中减少，国内外报道是一致的。另外 Adler 将 13 例 SAP 的结果与 24 例分裂症患者相比较，结果分裂症患者中 A_1 抗原和 B_8 抗原降低，A_2 抗原增高，其相对风险分别为 0.16、0.17 和 16.8。上述研究表明分裂症和 SAP 的 HLA 抗原分布不一致，以及 A_2 抗原频率的减少是否有特异性，还要进一步证实。

第三节 疾病属性与遗传分析

长期来，分裂情感性精神病的本质争论甚多，各学者的意见不一致，大致可归纳为如下几种：① SAP 为独立的疾病单

差异，而仅仅女性患者的活性较低；最近 Meltzer 等（1984）同样发现 24 例 SA-A，18 例 SA-S、54 例分裂症、32 例抑郁症和 87 例正常者之间血小板 MAO 活性均无差异。

因此 MAO 活性在 SAP 患者中未见特异性。

CT 研究 Luchins 等(1983)用 CT 技术分析各类患者的脑室比率（VBR），研究样本为 40 例分裂症、20 例情感性精神病、11 例 SA-S、5 例 SA-A 和 62 例正常对照，结果表明 10% 分裂症和 18.2% 情感性精神病患者的 VBR 大于正常值的 2 个 SD，而 16 例 SAP 患者中仅有 1 例的 VBR 大于正常值的 2 个 SD 占 6.3%，所以也未观察到 SAP 患者的 VBR 有特殊的异常。

HLA 抗原的分析 HLA 抗原是人体白细胞抗原，国内顾牛范等(1983)研究表明在 45 例 SAP 患者中 A_2 抗原频率减少，B_5 抗原的频率增高，与 289 例正常对照组比较分别为 31.11% 和 49.28%、26.67% 和 10.59%；其相对风险（RR）分别为 0.46 和 3.03。国外 Adler 等（1985）报道 13 例 SAP 患者中 A_1 抗原增高，A_2 抗原减少，其相对风险（RR）分别为 3.65 和 0.09，A_2 抗原频率在 SAP 患者中减少，国内外报道是一致的。另外 Adler 将 13 例 SAP 的结果与 24 例分裂症患者相比较，结果分裂症患者中 A_1 抗原和 B_8 抗原降低，A_2 抗原增高，其相对风险分别为 0.16、0.17 和 16.8。上述研究表明分裂症和 SAP 的 HLA 抗原分布不一致，以及 A_2 抗原频率的减少是否有特异性，还要进一步证实。

第三节 疾病属性与遗传分析

长期来，分裂情感性精神病的本质争论甚多，各学者的意见不一致，大致可归纳为如下几种：① SAP 为独立的疾病单

元。②作为伴有情感性症状的精神分裂症。③作为伴分裂症症状的情感性精神病。④部分分裂症基因和部分情感性基因随机组合的异源性疾病。⑤不是一个独立疾病单元，可能是个体同时患分裂症和情感性精神病，或是由于个性、环境影响的结果。

这五种假设目前尚不能完全统一，各自依遗传学分析结果为论证，现在分别叙述。

一、SAP 是独立的疾病单元

此观点的论证如下：

(1) 早在 40 年代，满田经长期研究表明分裂症和非典型精神病(可理解为 SAP)的遗传方式不同，前者以隐性遗传为主，后者则隐性与显性遗传几乎各有一半机会。

(2) 家属成员发病的同型趋势，也支持此观点，因为在非典型精神病家系中，多见非典型精神病，少见躁狂抑郁症，而绝少有分裂症患者出现。Elsässer (1952) 曾分析了各类精神病患者相互婚配后，其子女患病的类型(如表 4-8)。

由表可见，同类疾病者婚配，其子女多见于同一类疾病，无论是分裂症、躁郁症或非典型精神病均如此，而不同类型疾病者相互婚配，则子女中同时多见父母所患的疾病类型。因而认为非典型精神病不同于分裂症和躁郁症。

(3) 精神病双生儿研究资料中从未发现分裂症和非典型精神病在一对双生儿中出现。

(4) 临床上疾病预后与分裂症不一样，SAP 患者的预后较好，完全缓解的患者的比例较高(如表 4-9)。

另 Brockington 等(1980)比较 SAP 和分裂症、情感性精神病的未愈率，也发现 SAP 不同于这两类精神病，而分裂

表4-8 父母双方患精神病的子女患病情况（自 Elsässer, 1952）

父母的对数	婚配类型	16岁以上子女数	正常子女数	患精神病的子女数				
				分裂症	躁郁症	非典型精神病	诊断不明	合计
34	分裂症×分裂症	96	68	28(29.2%)	—	—	—	28(29.2%)
20	躁郁症×躁郁症	47	33	1(2.1%)	10(21.3%)	2(4.3%)	1(2.1%)	14(29.8%)
19	分裂症×躁郁症	68	49	8(11.8%)	8(11.8%)	1(1.5%)	2(2.9%)	19(27.9%)
23	非典型×分裂症	91	76	8(8.8%)	2(2.2%)	3(3.3%)	2(2.2%)	15(16.5%)
21	非典型×躁郁症	55	44	—(0.0%)	6(10.9%)	5(9.1%)	—	11(20.0%)
17	非典型×非典型	67	43	5(7.5%)	6(8.9%)	11(16.4%)	2(3.0%)	24(35.8%)

表4-9 SAP 患者和精神分裂症患者的预后比较（自 Angst 等,1979； Perris, 1974）

疾病类型	SAP (Kasanin)	SAP (RDC)/分裂样精神病 (Retlerstφl)	SAP (Angst 等)	环性精神病 (Leonhard/Perris)	Bonn 研究分裂症样本
完全缓解	8/20(40.0%)	11/26(42.0%)	18/58(31.0%)	24/53(45.3%)	111/502(22.1%)

躁狂型和分裂抑郁型之间无差异(表 4-10)。

表 4-10 未愈率的比较(自 Brockington 等, 1980)

病　种	观察病人数	未痊愈	
		数　目	%
1.情感性精神病	66	4	6
2.分裂躁狂型	30	7	23
3.分裂抑郁型	75	23	31
4.精神分裂症	53	35	66

统计处理: $x^2 = 50.6115$, $P<0.0001$　1 和 2: $P<0.02$

1 和 3: $P<0.001$

2 和 3: 无差异

2 和 4: $P<0.001$

3 和 4: $P<0.001$

以上几点论据支持了 SAP 为独立疾病单元。

二、属于精神分裂症

夏镇夷等(1979)对 40 例 SAP 的家系进行研究,发现 5 例家属中既有分裂症又有躁狂抑郁症, 3 例主要是 SAP, 却有 17 例主要是分裂症。另家属成员的各种精神疾病的分布中分裂症为最多,因而从遗传背景看,夏镇夷等认为 SAP 更接近于分裂症。

三、属于情感性精神病

这一观点论证来自家系资料和双生儿研究。Clayton 研究 39 例 SAP 患者的一级亲属,有 9 人患精神病, 其中 8 人患情感性精神病, 1 人患慢性分裂症;Mendlewicz 等 (1980)

分析 SAP 和双相、单相情感性精神病的一级亲属中 SAP 和情感性精神病的风险，结果表明亲属中 SAP 的风险均为 0%，而情感性精神病风险分别为 34.6%、39.4% 和 28.5%，十分近似;同一作者在 1977 年曾分析各种精神病的一级亲属中双相型和单相型情感性精神病的风险(如表 4-11)，也表明 SAP 亲属风险接近双相型的结果,不同于分裂症先证者。

表 4-11 一级亲属中双相型和单相型情感性精神病的风险

〔自 Mendlewicz 等(1977)〕

先 证 者	双相型(%)	单相型(%)
双相型 (N = 45)	18.6±4.1	20.4±2.8
单相型 (N = 45)	2.4±3.1	27.2±4.8
SAP (N = 45)	13.7±3.9	22.6±4.1
精神分裂症 (N = 45)	1.9±2.4	7.3±3.3

还有 Winokur (1986) 研究 66 例 SAP 和 164 例其他双相型的父亲、母亲、兄弟姐妹中患情感性精神病和分裂症的风险,结果患情感性精神病的风险无差异,而患分裂症的风险差异显著(如表 4-2,和表 4-3)。

此外 Abrams (1976) 比较研究躁狂型 SAP 和躁狂症两组病例,发现在年龄、性别、发作频度、症状、疗效、个人史及家族遗传负因等方面无差异; Cohen (1972) 的双生儿研究发现 SAP 同病一致率接近于情感性精神病。以上研究提示 SAP 和情感性精神病可能有共同基因,支持属于情感性精神病的观点。

四、异源性遗传

持本观点的学者认为 SAP 在遗传上无独立性，属于异源性遗传。Mendlewicz (1977) 研究包括 SAP、分裂症、双

相和单相情感性精神病各45例，性别、年龄均相匹配，结果显示 SAP 先证者的一级亲属中情感性精神病风险近似于双相型先证者，分裂症风险近似于分裂症先证者，说明 SAP 的遗传负因上与分裂症和情感性精神有联系。Baron (1982) 工作也同样证实此观点，他将 SAP 分为情感型 SAP (22例) 和分裂型 SAP (28例)，这两类 SAP 先证者的一级亲属中同患 SAP 的风险不高，分别为3.2%和1.4%；患情感性精神病风险却很高(28.1%和10.9%)，与对照的双相和单相先证者一级亲属中风险(30.8%和19.9%)较近似；而患分裂症的风险(0.0%和4.1%)比双相和单相组(0.7%和0.0%)为高，而接近于对照的分裂症组(7.9%)。更有意义的是情感型 SAP 与双相型结果一致，分裂型 SAP 与分裂症结果相一致。以上结果提示 SAP 的基因中有一部分与情感性精神病所共有，一部分与分裂症有共同的基因，所以是一种异源性疾病。

五、非独立性的疾病单元

认为 SAP 不是一种疾病单元，在遗传上无特异性。一种假设是患者同时患上分裂症和情感性精神病，所以 SAP 的亲属中可产生这两类疾病。虽然已知分裂症患者对躁郁症并无免疫力，然而按照精神动力学观点看，这种"关联"(association)是难以解释的，如果估计分裂症和躁郁症在普通群体中的患病率为1%的话，那么一个个体同时患这两种疾病的机率约为1/10 000，应当极为罕见，与实际情况不符。

另一种假设认为，是个体的个性和环境因素导致 SAP 的发生。Labhard 研究一组分裂样精神病，发现具有躯体性或心因性的诱因，呈急性类偏狂性或紧张症状态，有时还有轻度

意识混浊，大部分病程为4周，疗效良好。Slater(1974) 在收集一些由器质性因素引起的分裂样精神病的遗传研究之后，也认为 SAP 的遗传负荷 (genetic loading) 高于一般居民，但低于分裂症，并认为该疾病无遗传上的特异性，可在较强烈的环境因素影响下发病，或由于病变干扰了特殊的脑功能系统而发病。Kaij (1967) 报告一个4代家系共有9例患非典型精神病，约半数有躯体诱因(感染、分娩)，患者易复发，但恢复良好。Walinder (1972) 报告了一个 SAP 家系，其父系中共有11例患者(10女1男)，部分患者因分娩而诱发。因此上述各家认为 SAP 无遗传特异性。

综上所述，SAP 的疾病属性研究尚有极大的分歧，仍有待进一步的工作。然而，在疾病属性还未搞清之前，大量开展 SAP 的遗传学研究是有极大的意义，它将会对精神疾病的临床分类学，分裂症和情感性精神病的本质探讨起到深远的影响。

第四节 治疗和预防

SAP 的治疗主要是药物治疗。具躁狂症状的 SAP 患者，碳酸锂的疗效较为肯定。各学者用双盲对照法研究结果如下。Small 等 (1975) 用锂盐治疗4例 SAP，14例分裂症为对照，SAP 疗效100%，分裂症为43%；Alexander 等(1979)治疗3例 SAP，5例分裂症为对照，结果 SAP 疗效也是100%，分裂症为40%；Carmen 等 (1981) 治疗5例 SAP，11例分裂症为对照，SAP 的疗效为60—80%，分裂症为18—36%。锂盐对于具抑郁症状的 SAP 的疗效不及具躁狂症状的 SAP。Small 等 (1975) 用锂盐治疗4例具抑郁症状的 SAP，Alexander 等(1979)用锂盐也治疗同样5例患者，

并各以4例和5例分裂症为对照，结果 SAP 的疗效分别为25%和40%，对照分裂症的疗效为43%和40%，所以对伴抑郁症状的 SAP 可合并应用三环类抗抑郁药物。有时采用电抽搐治疗比药物治疗更有效（Brockington 等，1980；Hordern、Avery，1977）。

对以分裂症症状为主的 SAP，可应用酚噻嗪或丁酰苯系抗精神病药物。对少数伴脑电图异常者，也可考虑使用抗癫痫药物。

其他治疗药物还有氯甲酰氮䓬（Klein 等 1984；Brooks，1983），大剂量安定（Beckman 和 Haas，1980），毒扁豆素（Edelslein 等，1981），抗癫痫的氯硝安定（Victor 等，1984），阿朴吗啡（Corsini 等，1981）等。

SAP 的治疗效果好坏与治疗早晚有关，Gross 等（1983）比较早期治疗与晚期治疗或不治疗的患者预后。结果表明早期治疗的287例 SAP 中80例完全缓解，占27.9%；而晚期治疗或不治疗的213例SAP 中，仅31例完全缓解，占14.6%。

对于本症的预防可参考精神分裂症和情感性精神病的预防原则。

（江三多）

第五章 神 经 症

第一节 神经症的概念和分类

神经症又称神经官能症(neurosis, psychoneurosis)。神经症的概念经历了一个长期的演变过程。William Cullen (1769)首先提出神经症这一名称。它不伴随发热，不是由于某一器官的局部损害，而是整个神经系统障碍所造成的感觉和运动异常，都称为神经症，其中包括许多神经系统疾病和某些内科、精神科疾病。

19世纪神经病学家们逐渐将各种神经系统的器质性疾病从神经症中区分出来，并对神经症所包含的疾病提出了一些新的名称，如焦虑症(anxiety neurosis)；强迫观念(obsession)；神经衰弱(neurasthenia)等。

19世纪末和本世纪初，已初步认识到神经症是一种非器质性精神障碍，因此对神经症的研究和探索，逐渐由精神病学家代替了神经病学家的工作。但是，神经症的概念、定义和病因等方面，在各国的精神病学家之间的理解和认识都很不一致，因而诊断标准也有差异，这使得相互观察的资料缺乏可比性，对某些研究结果的重复与深入也遇到困难。神经症所包括的各种类型之间、在病因、发病原理、临床表现、病程和预后又不完全相同，因此它是一组异质性疾病。

为了给神经症下一完整的定义，一个多世纪以来，不同学派对神经症病因的看法有不同的侧重点：

(1) 神经症是一种“心因性疾病”是不良心理因素所致的

疾病过程(精神分析学派、现象学派、精神生物学派、行为学派和巴甫洛夫学派)。

(2) 是一种高级神经活动失调或大脑功能紊乱(巴甫洛夫学派)。

(3) 是一种"功能性疾病"。主要基于神经症患者的神经系统无任何特征性病理改变而提出。

(4) 是一种"人格异常"。认为神经症不是疾病过程而是发生于有异常性格的人(现象学派)。

神经症的病因及生物学基础目前尚未充分阐明。本世纪30年代以来积累的遗传学资料表明，某些神经症的发病与遗传素质有关,具有素质缺陷的人在环境因素影响下,容易发病。

神经症的研究还在继续发展。为了取得国际上的统一标准,以利相互交流,《国际疾病分类》第九版(ICD-9)对神经症所作的描述性定义如下:

神经症是没有任何可查明器质性基础的精神障碍，病人对疾病有相当的自知力,接受现实检验的能力没有损害,这表现在病人一般不把他的病态主观体验和幻想跟外在现实混同起来。行为可以受很大影响,但一般仍为社会所能接受、人格也没有破坏。主要表现有过分焦虑、癔病性症状、恐怖症、强迫症状和抑郁。

我国"神经症临床工作诊断标准"(中华神经精神科杂志编委会1985年10月制订)中，对神经症的描述性定义为:"神经症指一组精神障碍，为各种躯体的或精神的不适感,强烈的内心冲突或不愉快的情感体验所苦恼。其病理体验常持续存在或反复出现,但缺乏任何可查明的器质性基础;患者力图摆脱，却无能为力。由强烈的情感体验或某种心理机制引起的运动或感觉功能障碍,或意识状态改变,即所谓"转变性"或"分离性"精神障碍,也包括在内。"

关于神经症的分类，一个多世纪以来，不同观点的精神病学家将神经症分为各种类型。为了统一起见，国际疾病分类第九版将神经症区分为10种类型：

300.0 焦虑状态	300.5 神经衰弱
300.1 歇斯底里	300.6 人格解体综合征
300.2 恐怖状态	300.7 疑病症
300.3 强迫性障碍	300.8 其他神经症性障碍
300.4 神经症性抑郁	300.9 未定型

（注：文内号码为原分类编号，下同）“中华医学会精神疾病分类——1984”中的神经症分类如下：

九. 神经症（300）	（5）神经衰弱（300.5）
（1）焦虑症（300.0）	（6）疑病症（300.7）
（2）癔症（300.1）	（7）强迫症（300.4）
（3）恐怖症（300.2）	（8）其他（300.8、306、307）
（4）抑郁性神经症（300.4）	

下节就遗传学研究进行得较多的焦虑症和强迫症分别叙述。

第二节 焦虑症与强迫症

一、焦 虑 症

(anxiety neurosis)

此为一种以焦虑性情绪为核心症状的神经症，有时伴有睡眠障碍，躯体不适，植物神经功能紊乱等。焦虑情绪贯穿疾病的整个过程。

焦虑是一种内心感到紧张不安，不安全感的情绪体验。正常人也可有焦虑情绪出现，但多事出有因，如某事物即将出

现与切身有关的不良后果时;个人即将遭遇不幸;亲人患病生死未卜;地震后的余震期等客观环境因素,均可导致人们感到不同程度的焦虑情绪体验。这种有原因的焦虑，称为现实性焦虑。

焦虑症患者所感到的焦虑情绪是一种原因不明的焦虑或原因很轻但焦虑很重的情绪体验。外界环境没有足以导致这种严重焦虑的原因，但患者却预感到模糊不清的严重结局而出现焦虑体验,这种焦虑称为预感性焦虑,预感性焦虑是焦虑症的核心症状。

Lewis，A(1957)基于文献复习和临床实践,认为焦虑作为一种精神病理现象具有以下特点（引自许又新编著《神经症》，1984):

(1) 焦虑是一种情绪状态、主观上有恐怖或与恐怖密切相联系的体验,如提心吊胆和不安的情绪。

(2) 这种情绪是不快的，可以是一种死在眉睫或马上就要虚脱昏倒的感觉。

(3) 这种情绪指向未来，它意味着某种威胁或危险即将到来或马上就要发生。

(4) 实际上并没有任何威胁或危险，或者用合理的标准来衡量,诱发焦虑的事件与焦虑的程度不相称。

(5) 与情绪体验存在同时,有躯体不适的特殊感觉,如胸闷发紧,嗓子发逼发堵,感觉呼吸困难,两腿无力等。

(6) 伴有明显的身体功能障碍,如口干、出汗、竖毛，震颤、颤抖,呕吐,尿急尿频,心悸，头晕等。有些表现是在正常情况下受着意志控制的,如来回走动甚至奔跑，坐立不安,喊叫，突然排大便等。

患病率 据初步估计，西方国家一般居民中患病率为4—5%，国外精神科门诊病人中 6—27% 被诊断为焦虑症。

内科心脏专科门诊病人中约有10%为焦虑症。据我国1982年12个地区精神疾病流行病学调查协作组的调查，焦虑症的城乡居民患病率是1.48‰（神经症患病率为22.21‰）。

临床表现

1. *急性焦虑发作（惊恐症）* 是一种急性惊恐发作，病人突然感到紧张、恐怖、心跳加剧，甚至感到心脏要"爆炸"样；喉头梗阻、呼吸不畅感，感到胸闷、透不过气，好像呼吸"要停止了"一样，因而患者有面临死亡的紧张恐惧情绪，甚至惊叫，倒地，呼救等。同时可以伴有四肢、口角发麻感，出汗，手抖，胃肠不适、大小便紧迫感等植物神经功能紊乱症状。

急性焦虑发作可持续数分钟或数小时，缓解后，病人完全恢复正常，但常担心再次发作，对发作怀有恐怖感。在部分病人中，急性焦虑发作可反复出现。

对患者心血管及呼吸道反复检查无器质性病征。

2. *广泛性焦虑症* 一种持续性焦虑情绪贯穿整个病程，时间较长，可数月到数年，焦虑情绪体验时轻时重，重时终日紧张、敏感、心烦、坐卧不安。同时患者有很多躯体不适和植物神经功能紊乱症状，如心悸、易疲乏、气急、胸闷、胃肠道不适、腹胀、腹泻、便秘、尿频、尿急、阳痿、性欲下降、月经紊乱等。

患者也可有睡眠障碍、头痛、颈背肌肉痛等症状。

由于焦虑情绪体验和躯体不适、患者可反复去医院各科就诊。

诊断和鉴别诊断 我国神经症临床工作诊断标准（1985），在焦虑症项下提出以下诊断标准。

1. *急性焦虑发作（惊恐症）*

（1）症状学标准：必须具备以下2项：①不明原因的突然惊慌、恐惧、紧张不安、濒死感、窒息感、失去自我控制感、不真实感或大祸临头感。②发作时至少伴有下列症状中的4

项：心悸、呼吸困难、胸闷、胸痛、胸前压迫感或不适感，喉部堵塞或透不过气的感觉，头昏、头晕或失平衡感，手脚发麻或肢体异常感，阵发性发热或发冷的感觉，出汗，晕厥，颤抖或晃动。

（2）严重程度标准：发作时明显影响患者的日常活动，但意识清晰，有求助的要求或表示。

（3）病程标准：呈急性发作病程，1个月内至少发病3次；每次发作一般不超过2小时。

（4）应排除下列疾病：① 躯体疾病：如二尖瓣脱垂、低血糖症、嗜铬细胞瘤、甲状腺机能亢进等。②撤药反应。③药物中毒。④ 精神分裂症。⑤ 抑郁症有激动表现。⑥ 癔症。⑦恐怖症。(8) 过度换气综合征。

2. *广泛性焦虑症*

（1）症状学标准：应具备下列两项症状：①精神性焦虑。至少有下列三点之一：经常感到无明显原因、无明确对象的、游移不定的广泛性紧张不安、焦虑和烦躁；经常提心吊胆，预感到自身或他人会发生某种不幸，但又说不出具体事件；经常处于高度警觉状态，如过分关心周围事物，注意力难以集中，容易激惹。②躯体性焦虑。至少有下列两点之一：运动性紧张，如肌肉紧张、颤抖、摇晃、坐立不安、搓手顿足等；交感神经功能亢进，如出汗、心动过速、口干、颜面潮红或脸色苍白、呼吸急促、尿急尿频等。

（2）严重程度标准：使患者工作、学习效率明显下降，要求治疗。

（3）病程标准：焦虑心境持续至少1个月以上。研究病例病程不短于3个月。

（4）应排除下列疾病：①躯体疾病。②脑器质性病变。③药物中毒。④精神分裂症。⑤抑郁症。⑥恐怖症。⑦强迫

症。⑧疑病症。⑨适应性障碍。

治疗 心理治疗与药物治疗相结合。

心理治疗的内容是在细致的、必要的检查的基础上进行，向病人解释疾病的性质、规律及治愈的可能性，增强治病信心，消除疑病状态。

药物治疗主要使用抗焦虑药物，如苯二氮䓬类的利眠宁(librium)、安定（valium）等。也可使用三环类抗抑郁药，如多虑平（doxepin)、阿米替林（amitriptyline）等。

患者对以上各种药物的适应性个体之间差异很大，需要在观察治疗的反应和效果中进行选择。一般应从小剂量开始逐步增大，特别是多虑平、阿米替林这类副作用较大的药物。

二、强 迫 症

(obsessive-compulsive neurosis)

强迫症是以自我强迫的观念或行为为特征的神经症。患者为某些观念、意向行为重复出现而苦恼，有良好的自知力，明知这种观念和行为的重复出现是不正常的，没有必要的，但又不能自控或摆脱，故带有明显的强迫性。

患病率 据文献报道，在神经症患者中，本症约占5%。据我国12个地区流行病学调查协作组调查(1986)结果，强迫症城乡居民患病率为0.30‰。

临床表现 在不同患者中可表现不同的强迫症状，大体上可归纳为强迫观念、强迫意向和动作。

1. 强迫观念

(1) 强迫性疑虑：患者对日常生活琐事的安全性常反复产生疑虑，明知没有必要，但又不能控制地要反复出现这种疑虑，如门是否锁好？寄的信是否贴了邮票或字句是否写错？

煤气炉子是否关好了？等等。患者反复进行核查，仍不放心，伴有明显的不安全感。

（2）强迫性联想：患者见到某些事物或词句会出现无目的、无意义的强迫性联想，如看到白色就联想到“死亡”，看到火焰联想到“火灾”等。有的患者对一些词句可出现不能控制的对立联想，如和平→“战争”；拥护→“反对”等。

（3）强迫性穷思竭虑：对自然界的一些事物作一些无意义的思考，明知没有必要探究，但又不能自制，如“一年为什么分 12 个月？”；“动物为什么会有两只耳朵？”；“人为什么要长两只手？”等。

（4）强迫性回忆：患者对过去的一些无关紧要的事，无法自制地反复回忆，如回忆听过的某首歌曲；往事的某个片段，书写过的某些词句等。

2. 强迫意向和动作

（1）强迫意向：患者常被一种与当时意愿相反的意向所纠缠，明知这是违背自己意愿的，也不会付诸行动，但却无法摆脱。如看见汽车经过时内心出现冲向汽车的念头；怀抱婴儿时出现将婴儿从高处抛下的意向。

（2）强迫性计数：明知毫无意义，却无法控制地要对电杆、或阶梯、或窗户等进行计数。多发生在患者乘车或步行时。

（3）强迫性洗手：在强迫性的不洁恐怖基础上反复洗手，以达到清洁的目的，患者一方面感到已经洗干净了，但另一方面又受不洁观念的影响而再洗，反复很多次，有时甚至发展到反复沐浴、洗衣被等。

（4）强迫性仪式动作：一种强迫性的固定动作，反复出现。不做这些动作，患者就感到不安，有不吉祥、不安全感。例如在看书前先仰头静坐 10 分钟，然后拍胸三下才开始看

书。又如每次进门必先跨左足，如跨错了，必须重来等等。

诊断和鉴别诊断 根据本病的特点，以下可作为诊断依据。

(1) 患者对强迫症状有良好的自知力。

(2) 强迫性冲动来源于自我，明知不对，但又无法摆脱而深感苦恼。

(3) 强迫症状的内容不荒诞离奇，不泛化，症状往往较单一。

(4) 须排除脑器质性疾病和其他精神病。

本病应同以下疾病相鉴别：

某些脑器质疾病可以伴发强迫症状，如脑炎、脑肿瘤、脑变性疾病、癫痫等。可根据病史及神经病征相鉴别。

抑郁症和精神分裂症患者也可伴发强迫症状，但可根据患者同时具有抑郁症或精神分裂症的临床特点相鉴别。

治疗

1. *心理治疗* 在心理支持疗法的基础上，对患者可采用行为疗法 (behavior therapy)，如阳性条件化法 (positive conditioning)、厌恶疗法 (aversion therapy)、消退性实践法 (negative practice) 及强化法 (reinforcement technique) 等。据报道行为疗法对强迫症疗效较好，确有一些成功的病例，但对其评价尚有待进一步实践。

2. *药物治疗* 抗焦虑药物，如利眠宁、安定类药物；抗抑郁药，如丙咪嗪；抗精神病药，如太尔登、三氟拉嗪等均可取得一定疗效，患者对药物的疗效反应个体差异较大。国外报道氯丙咪嗪、氯羟安定疗效好。

第三节 神经症的遗传研究

对神经症的病因学研究是多方面的，不同学派从自己的

观点出发，分别对神经症发病的心理因素、社会文化因素和生物因素作了大量探索，积累了一定的资料，但为彻底阐明神经症病因及发病机理，尚有很大的距离。神经症是一组异质性疾病，各种因素在各种神经症及不同个体中，所起作用不同，很难一概而论。迄今为止，神经症中各种疾病的诊断依据还停留在现象学上，没有确切的生物学指标。诊断的不统一，影响研究结果的客观性和可比性。神经症的疾病分类还有待发展和澄清。目前多数人认为基因、环境、人格类型均可在不同阶段、不同程度地影响神经症的发病，而患者不良人格的形成和发展、既受基因的影响，也受环境的制约。不同的神经症、其遗传背景是有差异的。以下着重讨论一下神经症的遗传研究。

一、神经症的遗传现象

Brown (1942) 对神经症先证者和对照组(普通居民)的父母、同胞的神经症发病情况进行调查，其结论如下：

焦虑性人格不仅在神经症患者的亲属中多见，而且在对照组居民中也不少见。但是，严重焦虑状态多见于焦虑性神经症患者的亲属中，癔症状态多见于癔症 (hysteria) 患者的亲属中，强迫性神经症最常发生在强迫性神经症患者的亲属中。

华西医科大学精神科(1965)对门诊 1 344 例神经症患者进行调查，发现有神经症的家族史者 126 例，占 9.4%；而健康人对照组中有神经症家族史者仅占 3.8%。

Gedda 等(1968)对 160 对双生子神经症同病一致率的研究发现：60 对单卵双生 (MZ) 中有 56 对一致，100 对双卵双生(DZ)中有 30 对一致。结论是 MZ 的神经症同病一致率显

著高于Dz。

Schepank（1973）综合过去40年的13篇双生子神经症同病一致率的研究资料，共184对MZ、同病率59.24%，163对DZ、同病率28.22%。

Lader（1975）对双生子的研究提示某些与神经症有关的人格素质的遗传现象：出生后第一年中双生子对陌生人的恐惧反应，MZ较DZ更为一致。成年双生子在神经质方面，MZ较DZ更为一致，甚至单卵双生子已分开哺养者亦然。在皮肤电传导、脑电图、脉搏、呼吸等生理反应方面，MZ的一致性亦大于DZ。

Shields（1954）对学龄双生子进行神经症症状研究，研究对象为62对同性别双生子，其中36对MZ和26对DZ，27对为男性，35对为女性。这些正常儿童年龄为12—15岁，调查中发现大量神经症症状，例如咬指甲、遗尿、学习问题、偏食、夜惊、恐惧、烦恼等。引人注意的现象是MZ和DZ双生子在是否存在神经症症状上的差异很小，但两者在症状类型和人格类型上差异较大，MZ和DZ有显著的一致性。MZ和DZ在神经症症状的存在上差异很小、说明症状的出现与环境压力有明显关系、家庭环境不良时容易出现症状。MZ和DZ在症状类型和人格类型上有显著的差异，MZ有显著的一致性说明症状一旦出现，其性质在很大程度上取决于遗传因素。

综上所述，多数学者认为神经症的病因由遗传、环境、人格三方面起作用。人格的形成既有遗传因素也有环境因素的影响。遗传背景明显的个体，环境压力很小也可发病，遗传背景不明显的，必须在环境压力很大的情况下才发病。

进一步研究发现，并不是所有神经症同遗传的关系都很密切，其中焦虑症和强迫症与遗传有明显关系，而癔症、抑郁

性神经症则争论较多。对癔症的分类和诊断分歧较大，因而影响研究结论的可靠性，而抑郁性神经症很难同反应性抑郁分别，很多报告证实反应性抑郁症没有特殊的遗传因素。

二、焦虑症的遗传研究

很多证据说明焦虑症先证者的家属(父母及同胞)成员，患病率可达15%左右(Brown, 1942; Lader, 1975 等)。而国外一般居民患病率为2—4.7%(Marks, 1983; Kaplan, 1980; Gray, 1978 等)。

Maudsley 对先证者 62 对 MZ 及 84 对 DZ 的随访研究发现焦虑状态和焦虑人格障碍在 MZ 双生子之间显示本质上十分相似，在 DZ 双生子之间一致率不高，MZ 的一致率明显高于 DZ 双生子。但在其他神经症，主要是反应性抑郁症时，MZ 和 DZ 的症状一致性都很低。故其研究结论是，焦虑症状与遗传因素的关系比其他神经症症状更密切。

Cohen 等(1951)发现慢性焦虑症男性患者的母亲，焦虑性神经症的患病率高达55%。

Slater 和 shields (1969) 对一组双生子的研究发现 20 对 MZ 双生子中有 13 对(65%)，双方都出现显著的焦虑症状，而在 40 对 DZ 双生子中一致发病的只有 5 对(13%)。

家系法研究和双生子研究均很难排除环境因素的影响，如果采用寄养子法作对比，则更能澄清一些问题。

近年来对焦虑症的生物学研究较多，如苯二氮䓬受体理论(Freedman, 1981; Hoehn-Saric, 1982)；行为抑制系统假说(Gray, 1982)；焦虑症患者运动后血内乳酸水平较正常增高(Pitts 等, 1967)等均是很有意义的。如果这些研究同遗传学研究方法(家系法、双生子法、寄养子法)相结合，

则更能反映客观实际的结果。

三、强迫症的遗传研究

早期的家系研究，强迫症的双亲及同胞具有强迫人格者约占有14—37%。Brown（1942）发现强迫症先证者的父母，同胞中有强迫症者为7%。Rüdin（1953）也有类似的研究，发现强迫症先证者的父母具有强迫症者为5%，同胞为2%，具有强迫人格者先证者的父母为5%，同胞为3%。上海精神卫生中心董力力、丁子文(1986)在对170例强迫症的随访研究中发现46例（27.1%）的家属成员中有精神病史者70人，其中一级亲属42人(60%)，包括精神分裂症11例、精神幼稚症11例、人格障碍6例、强迫症5例、其他神经症4例、反应性精神障碍3例，脑器质性精神障碍2例。二级亲属28人（40%）其中精神分裂症9例、精神幼稚症9例、人格障碍2例、强迫症1例、反应性精神障碍1例、脑器质性1例、抑郁症5例。

根据一般人口调查，强迫症患病率约0.05—1%，据我国12个地区神经症流行学调查(1986)强迫症患病率为0.03%，城乡无明显差异。四川医学院精神科对全院3 448名大学生进行调查（1960），发现强迫症和恐怖症共8例，患病率为0.23%。强迫症先证者亲属中强迫症患病率较一般群体高，因而可认为强迫症有一定的家族性趋向。

Mark 等(1969)根据以往有关双生子的强迫状态一致率的研究并结合自己的研究推断：大约40%的MZ和30%的DZ双生子一致出现某种强迫症状。Shields发现经过系统观察的6对MZ双生子中有3对是一致发病的。但是由于例数太少，很难避免偶然性。

作为一种遗传特征的红细胞（ABO）血型与强迫症的关联研究，曾有报道。Rinieris 等(1978)观察同种族的强迫症38例，并以伴有或不伴有强迫症状的精神分裂症，抑郁症作对照，同时以同种族的正常人口血型分布作对照，结果发现强迫症有较高的A型发生率（$P < 0.001$）和较低的O型发生率（$P < 0.01$），从而推测强迫症有遗传基础。但是 Rinieris (1980)再次就 502 名健康人的神经症趋向和人格外倾趋向与血型的关系进行验证，结果发现血型同神经症没有确切的关联。

（牟应华）

第六章　儿童期精神障碍

儿童期精神障碍（mental disorder in childhood）是指发生在儿童期的精神疾患，儿童期精神疾患可由多种原因引起。最常见的疾患是发育障碍、情绪行为障碍和儿童期特有的综合症，其中包括精神发育迟缓、婴儿孤独症、儿童精神分裂症、多动综合征等。精神发育迟缓以智力障碍为主要临床表现，病程持续终生，虽然患病率较高，但近些年来倾向于将它从儿童精神病中划分出来，作为另一个疾病分类单元，而不在儿童精神障碍范围之内讨论。精神分裂症主要在青壮年发病，但在儿童期并不罕见，且一般病情较重，治疗效果不甚理想，在儿童精神疾病中占有比较重要的地位。婴儿孤独症则是发生在儿童早期的一种严重的精神障碍。多动综合征患病率较高，通常把它看成儿童时期特有的综合征。以上三种疾病受到普遍关注，为查明病因，寻找防治措施，学者们企图从患儿的家庭环境、早期教养、脑的结构和功能变化以及遗传等方面进行研究。遗传学的研究是较为活跃的领域之一，在研究中使用多种方法，主要有家系法、双生儿法和染色体分析法。本章重点介绍有关婴儿孤独症、儿童精神分裂症和多动综合症的遗传学研究。

一、婴儿孤独症
(infantile autism)

婴儿孤独症是发生在儿童早期的严重精神疾病。本症最

早由 Leo Kanner (1943) 描述，其后对婴儿孤独症的研究已经有了长足的进步。1978 年《国际疾病分类》第九版(ICD-9)把它归于童年特有的精神病，1980 年美国精神疾病诊断和统计手册第三版把它归于全面精神发育障碍一类 (pervasive developmental disorder of childhood)。婴儿孤独症的患病率现还不清楚，但依据非洲、澳大利亚、美国、英国、瑞典和丹麦的研究资料，Lottor (1966)，Wing 等 (1976) 报告为 2—4/万儿童。男孩患病率明显高于女孩，大约为 3—4:1。据 Brask (1967) 和 Gillberg (1982) 报告，若将精神发育迟缓中并有婴儿孤独症的病例计算在内，患病率大约为 2‰。这样看来本症在儿童中并不是少见的疾病。

临床表现 本症通常在 30 个月以前发病并可见于整个儿童期。在儿童期才发病的称为儿童孤独症 (child autism)。本症的临床症状突出表现为社会交往障碍和早期语言发育障碍。缺乏与他人的交往能力是儿童孤独症发生最早的和最具特征的症状，患儿表现为“孤零零”“孤单”的样子，他们不去寻找接触，尤其不会产生感情上的联系，如在婴儿时期不像正常儿童一样有期待人抱起的姿势，不追随父母，有时跟随陌生人和跟他们的父母一样，当他们感到不愉快或受伤害时，不会寻找母亲的安抚，缺乏与周围联系，即便走到大街上也不怕与父亲离散而“独来独往”。他们对人缺乏建立情感和行为上的联系，相反，对某些无生命的东西则表现出特殊的依恋。Lord (1984) 的研究指出，患儿严重的社交性障碍在 5 岁以前尤为明显，5 岁以后这种损害不显著，但社交困难依然存在，他指出最明显的有以下几点：① 与其他儿童接触时缺乏相互交往的反应。②缺乏和同伴的合作游戏。③不正常的闲呆着的情况。④不会和同伴建立个人的友谊。⑤缺乏移情作用和不会接受别人的感情和反应。

孤独症患儿语言障碍表现为语言的型式和语言运用的障碍。它不是通常所指的单纯的语言发育延迟或缺乏语言，而是缺乏非语言，即所谓手势性语言的交往能力，例如与母亲的语调，面部表情，眼神的接触和身体姿势的配合，而这些特征在语言、人际交往上起重要的作用。在语言发育中这种非言语性交往最先发生，有研究指出婴儿和母亲之间的"会话"在出生后两个月便已开始。Crutter (1965)和 Ricks (1975) 的研究表明，患儿很少学会做"再见"或其他模仿游戏如"藏猫猫"，也较其他儿童更少跟随父母或模仿父母的家务活动。Cantwell (1985) 的一项研究表明孤独症儿童的语言障碍表现为语言韵律，语调和特殊怪异的语言。大多数患儿不会用语言进行社交活动，尤其缺乏聊天式的有来有往的正常交谈，他们答的或说的很少涉及他们所听到的内容。缺乏眼与眼对视的交谈，这被认为是孤独症儿童的特征，正常儿童都采取与人对视，作为吸引注意，辨别表情和与人谈话时运用的高级方式。另外，患儿语言运用障碍还常常表现在代词使用的混乱和颠倒，患儿常常到四五岁时还不会正确运用"你"、"我"，"他"。同时还有不适当的模仿语言或重复刻板言语，在语言的能力上患儿可以说出完整的句子，甚至可以念一段短文，但他们不懂得何时何地运用已获得的语言，在谈话时可能突然说出别人曾经说过的一句话或患儿某天见到的一件事，使双方对话内容变成毫不相干而令人啼笑皆非。这正是孤独症儿童语言运用功能障碍的典型表现。

有的研究还指出婴儿孤独症儿童的行为缺乏正常儿童固有的好奇和企图获得知识的学习能力，他们的行为具有刻板性，非功能性，游戏类型是僵硬、刻板的，内容范围狭小、单一，缺乏创造力或想象力。对玩具无兴趣，也不会玩玩具，相反有时热衷于不是玩具的东西或表现出不寻常的兴趣，如数字、时

刻表、路线图等。患儿行为的刻扳有时还表现在日常生活甚至生理机能反应方面。曾见到一名患儿每天要吃同样的食物，另一名患儿每天要到固定的时间和地点才大便。孤独症儿童还常常出现刻扳重复的运动，尤其是用手指在眼和面部搓、捻、弹的特殊动作，身体的过度活动或自己旋转或旋转其他东西也是患儿喜欢的"游戏"。伴有智力迟滞的孤独症儿童还常有自伤行为，有的患儿喜欢以奇特的方式与物体接触，无论能吃的或不能吃的都用鼻子闻闻或用手摸一摸或碰一碰，但是这些东西并不一定是他打算要吃的或要拿的。

关于孤独症患儿的智力问题，Kanner 最初认为是正常的，后来的研究表明四分之三有智力落后，而孤独症的预后与智力水平有密切的关系。Lotter (1978) 经长期追踪观察发现，到成年时，大约三分之二的孤独症患者仍有严重残疾而不能自顾，大约 5—17% 在工作，有社交生活并在社区中自顾。若患儿智力操作商小于 50 或 60，该患者可能终生残疾，若大于 50 或 60 并且语言损害只在小于 5 岁时发生，该患者可能有较好的社会适应性，但不大可能痊愈。

孤独症的病因还不清楚。既往认为环境因素和家庭心理因素是发生婴儿孤独症的主要原因。但 Cantwell (1978) 和 Koefel 等 (1983) 认为尚无足够的证据说明患儿家庭背景多属中产阶层，Wing (1980) 和 Gillerg (1982) 的研究也未能说明不同社会阶层间存在差异，指出既往认为在高社会阶层的家庭患病率高是由于他们比较容易就诊的缘故。

根据孤独症儿童追踪研究和神经病学检查技术的进步，有研究表明 39—40% 不同类型的孤独症有脑器质性改变。Campbell 等(1982)报告45名孤独症儿童，尽管从临床上排除神经性障碍，但其中 11 名有明显的脑室扩大的放射学证据。同时有不少孤独症儿童合并癫痫发作亦提出可能有神经损

害。神经生化研究发现大约 1/3 的孤独症儿童的5-羟色胺水平升高，但也发现 1/3 的精神发育迟缓儿童 5-羟色胺水平也有升高。因此 5-羟色胺不大可能对孤独症起特殊作用。

表 6-1 产前和产期合并症和婴儿孤独症的关系

作者	年代	数量	对象	对照	发现
Taft 和 Goldfarb	1964	29	精神分裂症	39 名同胞和 34 名正常儿	患者比对照组表现较高的合并症频率
Whittam Simon Mittler	1966	43	精神病儿童	66 名同胞 (43 男性)	差别，但精神病组有较高(67% 对 33%)的一项或多项产前，产时或产后异常
Mura	1974	74	48 名精神分裂症	74 名同胞	病人组在妊娠合并症上数量和程度上均较同胞组高
Kolvin	1971	46	孤独症(小于 3 岁发作)	33 名精神分裂症 (小于 5 岁或 5 岁发作)	在孤独症 CNS 的原因更常见，21 (46%)比 5(15%)
Rutt Offord	1971	33	儿童精神分裂症(?)和孤独症	83 同胞	病人有较高的产前合并症
Knoblock Pasamanick	1975	50	孤独症	50 名有 CNS 功能失调而无孤独症，50 名无神经精神失调	除出生体重外，两组均较正常组有较高的合并症发生率
Torrey Hersh Mecabr	1975	30 000	14 孤独症	正常及智力低常	孤独症组妊娠 3 个月中期出血较多见
Folstein Rutter	1978	21 对双生子	MZ 和 DZ	无	产前有害因素对于孤独症的发生有强烈的易感影响 17 对中 12 对非同病
Greehl 等	1984	25	孤独症	24 名精神分裂症，24 名行为障碍	孤独症较其他两组有较高的合并症发生

脑的电生理研究多数报告有脑电图异常，异常发生率在 10--83%，较正常对照组明显增高，但脑电图无特殊性改变。脑干听觉诱发电位的反应过程亦有改变，睡眠研究也表明孤独症儿童与正常儿童比较有成熟的偏移问题，但近期的这些研究样本小，并且有的缺乏对照。器质性神经生物学有害因素的研究还发现产前、产期和产后给患儿中枢神经系统带来影响，这种影响决定于有害因素作用的时间，以及影响的严重程度。从附表可以看到众多作者都发现孤独症儿童较正常和精神分裂症儿童有较高的围产期的合并症。详见表 6-1。

遗传学 有关孤独症病因研究中的遗传学研究较为活跃。

1. *家族研究* 有某些证据提示病因的遗传成分，但尚无父母垂直传递的发现。同胞的患病率高于正常人群 3—4 倍。Rutter (1968), Hanson 和 Gottesman (1982) 研究发现同胞患病风险率接近 2%，而儿童人口中孤独症患病率为 2—4/万，因此，同胞患病率高于一般人群 50—100 倍。研究还发现 574 名孤独症先证者的同胞中 10 名 (1.7%) 为精神病患者。August 等 (1981) 发现 41 名孤独症儿童的 71 名同胞中有 2 名孤独症和 9 名其他形式的认识功能不良患者（包括语言延迟、学习无能、低智商），同胞患病率明显高于一般人群。

2. *双生子研究* 有许多单个的孤独症的双生子研究报告，而进行系统研究的是 Folstein 和 Ruttar (1976)，对象是 11 对单卵双生子，其中 4 对(36%)同患本症，而 10 对双卵双生子中无 1 例发病。见表 6-2。

Folstein 和 Rutter 研究的例数不多，统计学处理也仅仅是边缘界限，但这一研究支持孤独症是多基因分布的疾病，运用阈值模式的公式算出 MZ 的患病相关系数为 0.88，假若结合家族、同胞的相关率、孤独症的遗传率大于 80%，这表明遗

表6-2 孤独症双生子患病一致率的研究

(自 Comprihensive Textbook p.1675, 1985)

作　　者	双生子对数	卵性	性别	双生子同病性
Bakwin (1954)	1	MZ	男	一致
Kamp (1964)	1	MZ	女	不一致
Mcouaid (1975)	1	MZ	男	一致
Folstein Ruttar (1977—1978)	21	11MZ	8 男	4 一致
			3 女	3 不一致
		10DZ	7 男/男	7 不一致
			3 女/女	3 不一致
Campbell 等(1980)	5	2MZ	2 男	2 不一致
		3DZ	2 男/女	2 不一致
			1 女/女	不一致

传因素在孤独症的发病上起明显的作用，但 Hanson 和 Gottesman (1976, 1982) 观察 MZ 和 DZ 的孤独症同病率与先天畸形非常相像，这或许反应 MZ 在子宫内环境里 MZ 相同的特点。

3. 染色体异常与疾病的关系

(1) 长Y染色体主要见于各种神经精神疾患、性腺疾病、遗传性疾病：星野仁彦等(1978)观察22例男性孤独症，其中有9例(41%)的Y染色体异常地长，Y/F 指数在1.00以上，即长Y染色体。有时在健康人中也有长Y，有人报告3例长Y组的父兄亦为长Y，这些亲属均健康，仅1例父亲有强迫性格，所以认为长Y直接与孤独症有关为时过早，但从孤独症有出现长Y染色体的频率较高来看，长Y型儿童可能有容易发病的遗传素质。在此基础上加上某些后天不利因素而发病。

(2) 染色体脆位点与疾病的关系：1970年 Siva Sankar 报告孤独症儿童染色体在培养的白细胞中脆断现象增多。10

年后 Turner 等描述了一例孤独症男孩，继之，Brown、Lejeune (1982)、Gillbrg、Livitas 等(1983)、Wehlström (1984) 相继报道脆位X综合征与孤独症的关系。有关近期较大数量的研究见下表。

表 6-3 脆性 X染色体与孤独症关系

作　者	年代	观察数	脆X例数	%	病种
Blomquist	(1985)	83(男)	13	16	孤独症
		19(女)	0		孤独症
Watson 等	(1984)	75(男)		5.3	孤独症
Blomquist	(1983)	(男)		4.5	孤独症伴轻度 MR[1]
Blomquist	(1982)	(男)		7	伴发严重 MR[1]

1) 精神发育迟缓，MR。

瑞典学者 Blomquist 对孤独症与脆性X染色体关系的多年连续研究显示，不伴精神发育迟缓的孤独症患儿脆性X染色体的阳性率高于伴发者，如认为孤独症与脆性位点的关系较精神发育迟缓的关系更为密切。

Simola (1984) 研究 41 名轻度和重度精神发育迟缓的脆性X染色体阳性患者，其中 5 名(12.2%)是孤独症，Benezech (1985) 观察 28 名脆性X染色体的男性，其中只有 15 人被诊为孤独症，因此认为脆性X染色体并不是引起孤独症的原因。Brondum-Nielso (1983) Jörgensen 等(1984)提出脆性X染色体对儿童语言发育障碍产生影响，并且可能与产前，产程中的损伤、出生后早期病毒感染等因素相互作用而引起孤独症，这与 Folstein 和 Rutter (1977, 1983) 的研究是一致的。总之，脆X综合症在孤独症是一常见的生物学指标，瑞典学者的研究提出在男性孤独症中脆X发生率为 15—20%，联系到 Levitas 等(1983)报告许多脆X病人显示某些孤独症特点，提

示脆性X染色体异常和孤独症之间存在一定的关系，但脆性X染色体在孤独症中的作用尚不清楚。Brondum-Nielso 等认为脆X对儿童语言发育产生影响，Rutter 认为孤独症的基本病态是先天性言语缺陷，并认为它先于社会交往性障碍。以上论点，似乎反映出它们之间存在一定的内在联系。

近几年来国内对脆性X染色体与精神发育迟缓的研究甚为活跃。胡楠等(1984)曾对70名低智商儿童进行染色体脆位点检查，发现38例(50.4%)带脆性部位，但未能准确定位。赵莹等(1986)报告一个脆X家系，涉及5名患者其中3名明显智力迟钝。许碧珍、肖广惠等亦报告脆X综合征单个病例，均未涉及婴儿孤独症的病案。本章作者对63名低智儿童进行脆性位点检查，仅发现5名患儿在常染色体上具脆位点，而对另4名孤独症并有轻度精神发育迟缓者的脆位点检查亦无一例阳性发现。有的研究认为脆X在孤独症的频度不高，如 Wright 等在研究40名孤独症儿童后仅发现1名脆X阳性者，而大约半数患儿具常染色体脆位点，因此也认为脆X在孤独症患儿中的频率是低的。但 Chuolhly A. E. (1983)的研究指出年龄、智力与脆X表达频率有关系，年龄越小，智力越低，脆X表达越强。因此，目前检出率低是否与被检对象的年龄和智商有关，须作进一步探讨。总之，脆位点与孤独症发病的关系尚须作大量的工作加以澄清。

治疗 婴儿孤独症的药物治疗效果尚无定论。治疗的目的是减轻行为障碍，改善发育延迟。使用的药物有抗精神病药、精神振奋剂、抗组织胺剂、抗抑郁剂、维生素类、甲状腺素、锂盐和5-羟色胺拮抗剂。

精神药物中，有激活作用的药物效果优于镇静作用强的药物，氟奋乃静、三氟拉嗪、氨砜噻吨，可改善自我意识、刻板动作、兴奋、冲动。氟哌啶醇、甲硫达嗪、奋乃静在改善孤独，

减轻烦躁不安、易激惹方面效果较好。最近的研究报告用有拮抗5-羟色胺作用的 Fenfluramine，可以明显改善孤独症的行为并提高智商水平。

有计划有步骤的学习训练和行为矫正治疗，对大多数孤独症儿童有治疗效果。首先制订全日的生活日程和训练按排，包括语言发展技能和行为矫正。最好由一位训练者和一位患儿"一对一"的交往游戏开始做起，还可以把这种训练方法教给父母以便长期训练，改变患儿原来的行为方式，并发展其语言和交往能力。

二、儿童精神分裂症
(childhood schizophrenia)

儿童精神分裂症是指精神分裂症发生在儿童时期而言。本病常与婴儿孤独症混淆，并且有的国家如法国对儿童不作精神分裂症的诊断。为此，要得到流行病学的可靠资料是很困难的。我国柳介丘(1980)指出，在上海徐汇区调查儿童精神分裂症的患病率为0.05‰，孙吉庆（1982）报道在武汉市177 057名儿童的调查中患病率为0.08‰。Lotter（1966）粗略估计患病率大约为3—4‰，Козловская（1980）报道患病率为0.05—0.52%，发病率为0.01—0.21%。苏联有一项成人精神分裂症的调查，患病率为5.1%，并根据 Лиоьертон 对这些患者病史所作的回顾性研究，42.5%的患者起病于儿童和少年期。Козловская 对苏联三个城区和两个农村0—14岁的15 000名儿童精神疾病流行学调查报道患病率为1.66%，其中学龄儿占85%，学前占15%，男孩占77%，女孩占23%。与此同时，农村、防治所的资料只报告0.24‰的患病率。比较城市和农村地区则分别为1.73‰和1.5‰。儿

童期精神分裂症患病率远比成人为低，并且年龄越小患病率越低。至于儿童精神分裂症在男孩和女孩中的患病率，Kolvin 报告男孩为女孩的 2.5 倍，女孩的患病率随年龄而逐渐趋于增高，到成年时男女间精神分裂症患病比率几乎相等。

临床表现 儿童精神分裂症临床突出表现是个性、情感和行为的变化。患儿变得孤僻、无论在言语上、情感和行为上均与周围联系减少，甚至有意迴避他人。常借口人多干扰自己要求安静而推诿接待会见亲朋，与同学的来往减少，严重时闭门不出。他们对自身或对周围兴趣减少、变得没有生气、生活懒散、对学业忽视、成绩下降、情绪不稳、易烦躁、无故生气、不讲礼貌、甚至动手伤害亲人和毁物。可有刻板重复动作，有时以强迫状态出现。情感不协调，无故哭笑或莫名的恐惧和不安，有时表现过份的幼稚。认识活动障碍常见为言语减少，缄默、模仿或重复言语；年长儿童可出现幻觉和妄想，但内容多较简单，妄想不系统，年幼儿童的思维障碍常以病理性幻想形式出现。张湖等(1985)观察 32 例 10 岁以下儿童精神分裂症症状频度出现依次排列为冲动破坏、孤僻、刻板动作、扮相、自笑、游荡、幻听、幻想性妄想、恐惧和体象障碍。Козловекая (1980) 报告症状出现频度为恐怖症状群 60%，妄想性幻想 36%，28% 的患儿有紧张症和超价观念。

通常儿童精神分裂症多在 10 岁以后起病。小年龄患儿起病缓慢、病程长；大年龄儿童起病较急、病程呈波动性。影响儿童精神分裂症的预后有多种因素，一般认为起病年龄愈小，起病愈慢，病程长而无间歇缓解者预后差；原来的个性倾向胆小、孤僻、少语的患儿预后差。张湖等(1985)曾随访儿童患者 32 例 5—20 年，其中除死亡 2 例外，衰退 12 例，至今良好者 12 例，可半自理生活者 5 例。从以上研究发现大约多于半数的患儿预后比较好。

遗传学 儿童精神分裂症的病因至今尚不清楚，但不少学者认为与遗传有较密切的关系。

1. 家族研究 儿童精神分裂症患者有家族遗传因素者较一般人高好几倍。据不同作者资料，父母双方患病时，其子女的患病机率为34.3—68.1%；而一般人群中平均患病率为0.85%。尽管遗传方式尚无定论，但同一家系中亲代与子代的精神分裂症者无论起病、临床表现、病程和转归均有联系。Elsässer 报道15个家庭中有12个子女患精神分裂症而未见患其他精神病，12名患病子女中有10名的临床症状与父母相似。Москалєнков 对30对父母同患精神分裂症组和父母之一患病两组的子女发病情况进行比较发现，子女前驱精神障碍表现较早，父母之一患病组的子女平均发病年龄为14.2±1.9岁，而父母同病组为12.3±0.9岁。从全部临床特点看，子代的病情几乎都有加重的趋势，表现在子女的发病年龄较其父母为早，发作次数较多，缓解后仍有残留症状。父母同病组的子女患病风险57.8%，比父母之一的患病组28.8%要高得多。Kallmann 与 Roth (1956); Kolvin 等(1971)认为晚发的儿童期精神病与成人精神分裂症有关，这些患儿的双亲中大约9%曾因精神分裂症住过院，许多研究报告如 Kanner (1954), Creak Ini (1960), Lotter (1966), Rutter、Lockyer (1967), Kolvin 等 (1971) 均未发现在幼年发病(小于2—5岁)儿童的精神病先证者中父母和同胞患精神病。这似乎使人怀疑幼儿精神病与家族的关系，但有的研究结果不同，Bender (1973) 研究100名儿童精神分裂症的患者，其中85名有阳性家族史。Hazapob (1974) 研究125名儿童精神分裂症患者，其家属成员中患病的百分比(经年龄校正后)，父母为16.5%，同胞为12.5%，祖父母为3.1%，姑姨舅为2.3%。关于本症的家族研究国内自50年代以来有许多报

告，阳性家族史在23.5—64%之间，总计报告402例，家族史阳性者143例，平均家族史阳性率为35.6%，详见表6-4。

表6-4 儿童精神分裂症与家族遗传史

作者	年代	患儿例数	家族史阳性数	%
夏镇夷	1957	19	8	42
徐韬园	1960	25	8	32
陶国泰	1963	72	20	27.8
张永芬	1978	51	12	23.5
何金森	1978	34	10	29.4
忻仁娥	1981	126	37	29.4
夏镇夷	1982	75	48	64

2. 近亲结婚率　夏镇夷等(1982)在上海调查75例儿童精神分裂症的近亲家庭数为3户，近亲率为4%，而同一地区一般人群中近亲率为1%。因此在病人中近亲率明显高于一般人群，可看出在近似血缘中有害因素加权的效应。

3. 同胞与各级亲属患病率　夏镇夷等(1982)调查75例先证者与其同胞共403人，其中患精神分裂症者88人，占21.8%，如将75例以有家族史或无家族史区分为两组，具家族史的一组中(包括先证者)共237人，患精神分裂症61人，患病率为25.7%(儿童型48人，成人型13人)；而无家族史的一组中，同胞(也包括索引病例)166人，患儿童精神分裂症27人，精神分裂症患病率为16.3%，前者高于后者，同一作者还在75例患儿中调查其一、二、三级亲属3 053人，其中有精神病患者94人，其中父母150人，患精神分裂症6人(4%)，其他精神病15人(10%)；同胞320人，患精神分裂症13人(4%)，详见下表6-5。Kallmann、Roth (1956) 报告儿童精神分裂症同胞患病率为8%，双生子同病率MZ为71%，DZ为17%。

表6-5 各级亲属精神病患病率(%)[1]

亲缘关系	成员总数	精神疾病患病率	
		各类精神病	精神分裂症
一级亲族			
父母	150	15(10.0)	6(4.0)
同胞	328	18(5.5)	13(4.0)
子女	26	0	
二级亲族			
外祖父母	300	13(4.3)	4(1.3)
叔伯姑舅姨	420	16(3.8)	9(2.1)
侄子(女)	74	0	
外甥(女)	185	0	
同父异母(同母异父)的兄弟姐妹	17		
三级亲族			
堂表兄弟姐妹	1 007	16(1.6)	5(0.4)
曾(外)祖父母	300	5(1.7)	2(0.7)
堂表侄甥	214	0	

1) 括号内数值为经年龄校正后的患病机率。

4. *有关遗传方式的探讨* 精神分裂症遗传方式的探讨有众多研究。夏镇夷等1982年对75例儿童精神分裂症进行分离分析，说明该组儿童精神分裂症不符合常染色体显性遗传，用同胞法和先证者法分析亦不符合常染色体隐性遗传，该研究发现一、二、三级亲属患病率分别为5.6%，1.3%，0.5%（经年龄校正），经分离分析和Falconer阈值理论计算表明本症可能属多基因遗传疾病，其遗传率为70%。多基因遗传是多对基因决定性状，这些基因作用是微效的，等效的，累积的，它的遗传特点为各级亲属发病率都高于群体，亲缘关系越近，发病率越高，近亲结婚率可稍高于群体，同卵双生的同病一致率高于异卵双生。因此，本病可按多基因的阈值模式理论解释，即是当人体易患性达到阈值时即可发病，这种易患性是由遗

传和环境相互作用决定的，其中遗传是多基因的效应，它的作用大小用遗传率表示。在此，儿童精神分裂症的遗传率为70%，说明遗传在这类疾病中起70%的效应，在发病中起主要作用，但环境因素对发病的影响也是不可忽视的。

治疗 儿童精神分裂症急性期以药物治疗为主。抗精神病药对控制兴奋、冲动、幻觉、妄想等精神症状较为有效。对成人使用的抗精神药物在儿童均可选择使用、药物剂量应从小量开始，剂量大小的个体差异性很大、尤其对幼年儿童更应谨慎。氯丙嗪、氟哌啶醇对控制兴奋、冲动及急性幻觉妄想效果比较好，氯丙嗪每日剂量25—200mg，以小量开始，分2—3次服用。对拒绝服药的患儿可给予肌肉注射，每日两次，每次25—50mg。氟哌啶醇的每日剂量为4—20mg，分2—3次口服，对严重兴奋，冲动患者可采用快速注射、用法为肌肉注射，每小时一次，每次注射5mg，连续4—6次，当兴奋控制后改为口服治疗。奋乃静对控制幻觉、妄想效果比较好，每日剂量4—30mg，分2—3次服用，舒必利、甲硫达嗪对消除烦躁不安、焦虑和恐惧的效果较好，甲硫达嗪日剂量为50—400mg，舒必利日剂量为100—800mg，分2—3次服。对于在门诊进行药物治疗的患儿一定要取得家长的配合，医生要向家长讲明用药治疗的道理，并交待治疗计划，详细说明服药的方法和可能出现的副作用，以及处理办法，才能保证系统治疗的顺利进行，以免延误治疗。

对儿童一般不采用胰岛素休克和电休克治疗，但对药物治疗效果不好的年长儿童患者严格控制适应症，可在有专门治疗保护措施时使用。

三、多动综合征
(hyperkinetic syndrome)

早在1845年 Hoffmann 医生就对儿童的过度活动作过描述，1950年 Strauss 指出活动过度和冲动是脑损伤的常见症状，并且用苯丙胺治疗取得效果。多动综合征是采用《国际疾病分类》第九版（The Ninth Revlsion of the International Clasification of Diseases, ICD-9, 1978）的命名，《美国精神疾病诊断手册》第三版（DSM-III, 1980）称为注意缺陷障碍（attention dificit disorder, ADD），而曾为国际小儿神经病学会在1962年提出的轻微脑功能障碍（minimal brain dysfuction, MBD）一词，近来已逐渐不在学术上使用。

本症的患病率无论国内或国外的资料都显示有较大的差异。在美国患病率有的报告为1—5%，但也有报告10—20%，英国仅报告1%，我国报告的患病率大约为1.5—10%。在性别上患病率男孩明显高于女孩，两者之比为4—9:1。

临床表现 多在学龄前出现症状，学龄期明显，注意障碍是主要的临床特征，多数患儿伴有活动过多，少数不伴多动或活动过少。患儿注意障碍表现在上课时不能注意听讲或作业，他们的注意力很容易被周围或自身环境微小的变动所吸引，有时甚至没有任何原因也出现注意力转移，他们或东张西望，或眼神发滞瞑想不止，或玩弄文具衣物，为此往往不能完成课堂作业甚至耽误考试。伴有活动过多的儿童在课堂上难以静坐，有时摇晃桌椅，有时随意说话，出怪声、怪样，甚至干扰其他同学，经常需要老师提醒督促成为“个别照顾”的对象。游戏时不守规则或不能等待，频繁奔跑跳跃，不会和他人相处，时常招惹同学甚至引起冲突。他们情绪不稳，容易冲动，

做事不考虑后果。在家里也遇到类似的困难，作业不专心，不持久，常借故拖延，须由父母一旁督促，父母须花费许多精力和时间来照管他们。由于注意力容易转移，经常一件事没有做完又去做另一件，虎头蛇尾，粗心大意，自己的物品零乱无章，好拆毁玩具或其他用品，有的患儿即使在吃饭的时候也坐不安稳。他们精力充沛，东奔西跑，忙忙碌碌而不感到疲劳、好象有机器在驱动他们。情绪障碍也常见，表现为容易受挫折、不能忍耐，容易烦躁发脾气，有的出现胆小，怕黑暗等神经质样表现。患儿不易接受批评和教育，不易从失败中接受教训，被学校和家长认为是难于管教的孩子，为此容易受到歧视、冷落和斥责，更促发他们的对立情绪。有的还染上不良行为，如说慌、逃学、出走或交坏朋友。

遗传学 多动症的病因近期研究认为可能与多种因素有关，即由几种因素产生相同的临床相，其中包括脑的轻微损害，脑发育成熟迟缓，神经介质代谢异常和遗传素质。关于遗传方面的研究论述如下。

1. 家族研究 一些研究发现大约20—30%的多动症儿童的父母或兄弟有类似障碍的病史。Safer（1972）对18个多动症家族的研究发现同父母的同胞兄弟姐妹中的患病率比异父异母的兄弟姐妹中的为高，两组又比普通人为高，提示与遗传因素有关。Weiner（1977）对患儿和正常儿同胞进行研究发现，50例多动症同胞中同病率为26%，而正常儿童同胞中同患多动症者为9%，显示出较大的差异，沈渔邨等(1985)发现多动症的一级亲属中同病率为10.9%，而对照组仅为1.6%，同时研究先证者的一、二级亲属成员各类神经精神疾患发病情况，发现患病率为1.6%，而对照组为0.3%。李雪荣(1985)对814例多动症的研究发现221例(27.1%)患儿的父和(或)母幼年时有注意力不集中，268例非独生子女中

78 例(29.1%)的兄弟姐妹有类似患者，在有记录的 390 例中有 158 例(40.5%)的亲属有神经症、精神病和性格障碍者。忻仁娥（1981）调查 700 例患儿中 95 例有多动症的家族史(13.6%)，其中父辈或同辈有类似病史者各占一半。曲静宇(1985)研究 198 例多动症患儿的家族史显示类似的结果，即有多动家族史为 17.6%，该研究还发现 172 名同胞中有多动症 23 人，同胞患病率为 13.3%，这一患病率稍高于国内儿童多动症群体中的患病率。

2. 双生儿和寄养子研究　国内王槐经(1982)对儿童多动症双生儿进行研究，同卵双生子（MZ）7 对，其中同患病者有 6 对，同病率 85.7%，异卵双生子（DZ）3 对，同患病者仅 1 对，同病率 33.3%。忻仁娥(1981)报告双生子的研究 9 对(卵性不详)都同患本症。Lopez（1965）报告 10 对 5—12 岁多动症儿童，其中 4 对 MZ 和 6 对 DZ，MZ 完全同病，DZ 的 6 对中仅 1 对同病。这一研究如果因为 DZ 的有 4 对为异性而不大说明问题，但 MZ 同病的情况仍是支持有遗传的生物学作用。MZ 间的生物学因素几乎可完全相同、但仍有不同病的，提示在发病因素除生物学原因外，还存在另外的因素，也就是环境因素。养子法为辨别两种因素所起的作用提供了条件。Cantwell（1975）比较了 39 位多动症儿童的收养家庭，50 名多动症的生物学家庭，以 50 名正常儿童家庭为对照，收养家庭的父母和生物学家庭的父母分别由儿科和精神科医生检查，该研究发现多动症儿童的生父较对照组和收养父母有较多的酒精中毒和反社会行为，而生母有较高的癔症患病率。

3. 染色体的研究　儿童精神障碍染色体的微小变异研究中报道（Sleve, JF, 1978）75% 的患儿发育迟缓，25%患儿有行为问题。而多动综合征儿童合并行为问题不少见，因而染色体在儿童多动综合征中的情况如何，是一个值得注意的

问题。Hakola (1978) 报告5例染色体核型为 XYY 者，临床表现为语言和学习困难，轻度随意性震颤，过度活动，注意力不能集中，冲动性并有轻度智力落后。为此作者提出 XYY 综合症可能是多动症的一个特殊亚型，并且提出多动症儿童应接受细胞遗传学检查。郑福山等(1984)报告32例多动症儿童的染色体检查，未发现染色体形态异常，未重复出Hakola的研究结果。多动综合征是具有多种症状并且可由不同原因引起的临床综合征，今后的研究须统一诊断标准并经严格的临床分型才有助于进一步的实验室研究，明确染色体异常与发病的联系。

4. 遗传方式的探讨　关于多动症的遗传方式各家意见尚不一致，包括染色体畸变、单基因常染色体显性遗传、单基因常染色体隐性遗传、性连锁遗传和多基因遗传等。Cantwell (1972) 提出在多动症的发病中遗传因素比环境因素起更重要的作用，Morrison 等则进而提出多动症可能是多基因遗传性疾病。曲静宇(1985)研究198例多动症家系，发现12个家庭的亲代和子代都有发病的患者，但家系中却找不到连续几代的传递情况，患儿同胞中的发病率也较低，远不足二分之一。认为不符合常染色体显性遗传，由于患儿同胞中的患病率也远比四分之一为低，因此，也不符合常染色体隐性遗传，从两性发病情况看又非性连锁遗传，该作者认为本组病例符合多基因遗传特点。群体患病率为2.6%，调查家系遗传情况计算出多动症的遗传率为71.4%，依据患儿一级亲属的患病率(13.3%)进行多基因遗传分析，指出一级亲族患病率明显高于一般群体患病率 ($P < 0.01$)，说明多动症确有遗传基础，并且患儿一级亲属患病率大约近似于一般群体患病率的平方根 ($\sqrt{R} = 16.1\%$, $P > 0.05$)，可见调查资料与多基因遗传预期的理论数相近，说明该症符合多基因遗传方式。

关于多基因遗传，疾病是否发生是由遗传因素和环境因素相互作用决定的。因此，环境因素也是不可忽视的因素。

治疗 对多动综合征儿童用中枢神经兴奋剂治疗可减少多动，提高主动注意力，改善情绪产生比较明显的效果。其中哌醋甲酯(利他林)作用发挥迅速，日剂量为5—30mg，一般每晨一次早饭后服用，必要时早、午二次，节假日停服。苯异妥英(匹莫林)日量20—80mg，每晨服一次即可，因为本药较利他林持续作用时间长，但显效较利他林缓慢，一般在2—3周才见效。苯丙胺、咖啡因亦可奏效，但近些年来已不用。一般学龄前儿童不宜使用中枢神经兴奋剂，可用苯海拉明，日剂量12.5—50mg。亦可先试用饮食疗法，饮食中少甜食，每日喝浓茶或无糖咖啡可能使多动、注意力不集中得到改善。抗抑郁制剂丙咪嗪、阿米替林对多动综合征亦可奏效，但少用。

在药物治疗的同时可采取行为疗法，对轻症患儿亦可不服药而单独矫正其行为。通常对多动症儿童采用的行为疗法是依据学习学说、条件反射学说和操作条件强化学说，强调行为是后天通过模仿和学习而获得。

儿童行为的发展和形成，环境和家庭起很大作用。尤其儿童早年行为习惯的形成，家庭是主要因素，为此要查找家庭成员中是否存在不良行为方式和教养方式，发现有问题时，要同时对家庭成员进行治疗和行为指导。稳定的家庭关系、和谐的家庭气氛，家庭成员对患儿教育的一致态度，对患儿正常行为的形成和维持起重要作用，这也是治疗和巩固药物治疗效果必不可少的条件。

(杨晓玲)

第七章 衰老与老年性及早老性痴呆

第一节 衰　　老

任何生物，包括人类都要经过生长发育、成长、衰老和死亡的过程。衰老至死亡不仅是不可抗拒的自然规律，而且在生命过程的这个晚期阶段，由于人体各种器官和功能的衰退可导致各类老年病，更加快衰老的进程。因此为了预防各类老年病的发生，了解衰老的特征、过程、原因，以及影响衰老因素是十分必要的。只有掌握衰老的规律，才有可能减缓衰老，防治老年疾病。

一、衰老与衰老的特征

衰老是生命过程中的一个阶段，表现出整个机体的形态、结构和功能逐渐衰退的现象。人类生命的总过程可分为生长发育期（从出生到20岁）、成熟期（20—40岁）、渐衰期（40—60岁）及衰老期（60岁以上）。老年病主要是指衰老期发生的疾病，包括高血压、心血管病、糖尿病、癌症，以及老年精神病。从生物学角度看，衰老，显然始于细胞，由于细胞衰老、导致组织、器官和个体的衰老，最后引起死亡。

衰老的特征，可从形态和功能两方面看。老年人的形态特征为皮肤弹性降低，显得松弛和发皱；毛发脱落和色素减少，引起白发和头发稀少；皮下色素物质沉积而出现老年斑(senile plaque)；齿龈萎缩和牙齿脱落；性腺退化和肌纤维萎

缩；血管的弹性降低和管腔变窄，表现出心脏和脑血管硬化；肺泡和支气管组织萎缩等。功能特征为视力和听力降低；思维能力和记忆力逐渐减退；行动迟缓和反应迟钝；心、肺功能下降；代谢失调和免疫力下降；容易并发各种老年疾病等(郑集，1983)。

上述衰老特征可同时发生，也可仅具有其中部分特征。

二、衰老的原因与机理

导致衰老的原因尚未清楚，目前提出多种衰老的假说，可归纳如下。

1. **自由基论** 异常的不受控制的自由基是一种强氧化剂，可损伤细胞中核酸和蛋白质等大分子物质，这种损伤的不断累积，导致细胞功能的衰退。

2. **交联键论** 机体的核酸和蛋白质等大分子物质由于共价键增多而联结成聚集物，从而使这些大分子失去生理活性，导致老化。

3. **自身免疫论** 随着年龄增长，免疫功能衰退，尤其T细胞功能显著下降，而自身免疫的现象上升，这样免疫系统不但无防御作用，反而侵犯自身正常组织，导致机体的衰老和死亡。

4. **中毒论** 在一生中，由于细胞的新陈代谢作用，不断累积起有毒或无毒的废物，这种堆积作用可导致细胞本身因中毒而衰退。

5. **内分泌论** 包括神经内分泌系统的功能减退和混乱，而导致衰老。

6. **大脑伤害论** 大脑受到伤害，血脑屏障被破坏，而引起衰老。

7. **染色体畸变论** 随年龄的增长，细胞有丝分裂过程出

现偏差，造成染色体的非整倍体、断片增多，以及染色体丢失等，导致衰老。

8. *丧失 DNA 修复能力论* 细胞有一种修复 DNA 受损害的能力，随着年龄增长这种修复能力逐渐失去，可导致生物功能水平降低，而引起衰老。

9. *衰老遗传钟论* 认为生物寿命与遗传有关，衰老在遗传上是一个“程序化”过程，不同种属的生物具有不同的寿命，寿命的长短在遗传上按照出生、发育、成熟、衰老与死亡这一程序的预先安排进行，这种程序安排可比喻为“生物钟”，它管制着生命进程，到一定时限生命就要结束。

上述各假说中，以基因为主宰的遗传假设得到广泛的支持，普遍认为遗传基因的表达是生物衰老的第一性原因。

衰老机制取决于生物的新陈代谢的进程，因为生命就是代谢，生物的衰老就是体内代谢调节机能衰变的过程。

三、衰老与老年性痴呆

老年性痴呆是人类渐衰期和衰老期中常见的老年病。研究这类疾病的病因和预防，对于防止人类衰老和延长寿命有着密切的关系。人类的自然寿限虽不能无限增加，但是减少有害因素对机体的影响，预防老年性痴呆等老年病，可以防止早衰和早亡，达到应有的自然寿限，使人的一生能为社会做出更多贡献。

衰老机制研究反过来又有助于老年性痴呆的病因探讨。例如依据衰老原因中染色体畸变、DNA 修复能力、免疫机能下降等假说，陆续在老年性痴呆中发现患者的染色体断片和亚二倍体细胞增多；SCE 水平增高(说明 DNA 受到损伤)；以及与 HLA 抗原中 C_w3 和 B_7 的关联，促进研究的逐步深

入。目前对老年痴呆正从遗传学、生物化学、病理学、临床医学、电生理学等方面进行研究，在超微结构的研究方面也有了新进展。

第二节　老年性与早老性痴呆

老年性和早老性痴呆，是指一组原因不明的慢性进行性全面精神衰退性疾病。起病于老年期（我国通常以60岁为界限）者称为老年性痴呆（senile dementia），起病于中年或老年前期者称为早老性痴呆（presenile dementia），常见是Alzheimer病和Pick病。

临床表现　这一组疾病的临床特征是器质性痴呆，主要病理变化为大脑萎缩和变性。目前，临床分类学和病理学研究，明确了老年性痴呆与Alzheimer型早老性痴呆是同一疾病，可统称为老年性痴呆（SD）。

老年期精神病是指发生于老年期的所有精神疾病，除了老年性痴呆和老年性谵妄外，还包括老年期的精神分裂症、躁狂抑郁症、症状性精神病等涵义更为广泛（史鸿璋，1982）。

本病的发病情况，Kay（1972）估计5—15%的老年人有不同程度的痴呆症状，其中约有半数为老年性痴呆。我国据12地区精神疾病流行病学资料表明，在15岁以上的38 136人中，老年性痴呆11例，患病率0.29‰。若以60岁以上人口计为2.38‰，65岁以上计为3.75‰，60—69岁计为1.35‰，70岁以上计为4.24‰（陈昌惠等，1986；赵亚忠等，1986）。上海地区1984年3—6月，对虹口区抽样调查65岁以上老人，在1 325名老人中发现20例老年性精神疾患，其中起病于60岁以上的老年性痴呆是6例，患病率为4.53‰（瞿光亚等，1986）。

本病的临床表现为发病隐渐，病程进展缓慢，不易确定起病日期。首先是个性改变，变得孤僻，自私自利，好发牢骚，顽固固执，言语罗嗦。其次是情绪不稳，对亲人漠不关心，而对自己的健康过分关注，兴趣减少，容易激惹，有的患者可以一反常态，变得懒散，不爱清洁，与世隔绝。另一个特征是记忆力障碍，近事记忆减退尤为显著，以后理解、判断、计算等智能活动全面衰退，随着病程进展，羞耻感，义务感和责任感等高级情操均会丧失。

病程早期，又可表现出多疑和被窃、贫穷等妄想性精神症状，部分病人还可发生片断听、视幻觉，此外睡眠障碍也是常见症状之一。

躯体方面呈现衰老现象，视力和听力减弱，皮肤呈现老年斑，步态不稳，肢体震颤，以致患者的工作能力和社会适应力日减，直至生活不能自理。一般病程数年，多死于感染和衰竭。

发病机理 本病的发病机理不明，因为正常衰老机制尚不清楚，以病理性进行性衰老为主的本病显然更不明确。从生物学研究表明本病患者的家族中罹患同病的机率较高，先天愚型患者活到35—40岁时多出现 Alzheimer 病的病理变化，因而推测21号染色体畸变可能导致本病，为遗传因素起了作用。另有学者认为代谢障碍，内分泌功能减退，慢病毒的感染均可引起本病。若从心理环境因素看，家庭破裂，单身独居，经济窘迫，丧偶对本病发生也有一定关系。

依据病理解剖，本病患者的大脑萎缩，重量减轻，脑回变平，脑沟增宽，脑室扩大。显微镜观察到神经细胞减少，染色质溶解，胶质细胞增多，老年斑的显现，以及神经原纤维缠结等。以上病理变化均可发生于大脑皮质，亦可见于丘脑、基底节、小脑及中脑黑质(史鸿璋，1982)。

遗传学 老年性和早老性痴呆的遗传学研究有一定困

难，因为患者发病年龄迟，不易查清其父母和同胞的健康状况。再则难与老年器质性疾病相鉴别，因而这方面报道不多，但是依据现有材料已清楚表明本病的发生与遗传因素有关，论证资料将以 Alzheimer 病和 Pick 病为例在下节中加以讨论。

诊断 老年性痴呆的临床诊断，目前尚无实验室诊断指标，主要根据精神症状和神经系统检查。可根据以下几点作出诊断，①老年期或老年前期发病。②起病隐袭，病程发展缓慢。③气脑造影或 CT 检查可见脑室扩大。④起始于个性改变和记忆障碍的全面进行性痴呆。

防治 由于本病的病因不明，尚无特殊治疗方法，一般可试用的治疗药物为血管扩张剂：罂粟碱、环扁桃脂、烟酸、脑益嗪等；脑代谢功能活化剂：脑复新、氨酪酸、羟基氨酪酸、脑复康、乙酰谷酰胺等。对于失眠者可选用安定、利眠宁；对兴奋、妄想和抑郁的病人可应用镇定剂和抗抑郁剂，但必须慎重，剂量应小，缓慢加药，密切观察患者对药物的反应。同时加强护理工作，照顾好生活，防止骨折、褥疮和其他感染，防止意外事故发生。

本病的预防暂无有效措施。

第三节 Alzheimer 病与 Pick 病的遗传学研究

一、Alzheimer 病

本病（Alzheimer disease）于 1907 年 Alzheimer, A 首先描述，他发现一例女性痴呆患者，死后的脑部检查发现大脑明显萎缩，并显现老年斑和神经原纤维缠结。此后把这组痴呆患者称为 Alzheimer 病（简称 AD），其临床表现可归

纳为智力、记忆、认识、行为、和情绪不可逆的衰退。发病隐渐，初期以人格改变和记忆减退为主要症状，尤其是近事遗忘。

1925年 Meggendorfor 对60例患者的家系作了调查，发现16例家属中患同病者较多，其中双亲、同胞及子女共计有18名患老年痴呆，从此，Alzheimer 病的遗传问题引起关注，开展较多研究工作，有关论证资料如下。

（一）家系调查

基于遗传学分析，按发病年龄(65岁为界)，分为老年前期 Alzheimer 病和晚发型 Alzheimer 病，分别叙述。

老年前期 Alzheimer 病 AD 病因中遗传因素首先来自家系调查资料 (Feldman, 1963)，最有力的证据是 Sjögren 及其同事(1952)在瑞典对本病所进行的系统研究，他们选择36例 AD 先证者，其中18例经组织病理学检查证实，结果表明先证者的父母及同胞中有8个续发病例，经计算，父母患 AD 的风险为10.7%，同胞的风险为3.8%，而瑞典的普通群体中 AD 的发病率为0.1%，所以一级亲属的患病风险是群体发病率的38—107倍，并且认为其遗传方式为多基因遗传。

此后，Constantinidis 等 (1962) 收集1901—1958年期间，Swiss 医院中老年期和老年前期痴呆814例，发现88家系中有188例亲属成员患病，他们研究其中115例，其病种分布为：器质性痴呆(52%)，老年性痴呆(28%)，Alzheimer 病(12%)，Pick 病(0.6%)和混合型(7.4%)；进一步分析不同先证者的亲属患病风险，指出老年前期 Alzheimer 病先证者的同胞患典型 Alzheimer 病风险3.3%，父母为1.4%，子女为1.6%；老年性痴呆先证者的同胞患 Alzheimer 病风险是0.4%，子女为2.2%，提出本病为不完全外显的常染色体显性

遗传。

70年代，Heston（1976）和 Heston 及 Mastri（1977）研究30例发病年龄在65岁前，病理检查确证的AD患者的家系，至少对每个家系中一个以上亲属成员接触随访，并作好病史记载，获得的数据高于以往的研究报告，其同病再显风险父母为23%，同胞为10%，因而提示本病遗传方式是低外显的显性遗传和多基因遗传方式同时存在。并证实AD患者家系中先天愚型和白血病患者显著增多，这种关联现象可以解释为什么先天愚型患者成年后会显示 Alzheimer 型的脑部病理变化和白血病的发病率增高，Heston 假设这种关联的基础是细胞中微管的空组织缺陷即为其共同的病理机制。

Heston（1981）在原来对30例AD患者研究的基础上，又继续收集86例老年性痴呆和10例 AD，共计126例，分析了家属中67例续发病例，获得同胞的同病再显风险 12±2%，父母的同病再显风险19±4%。再度观察到家系中与先天愚型相关联的现象。

晚发型 Alzheimer 病 晚发型AD的遗传病因的证据同样来自许多家系研究和一份双生子研究。

早在60多年前就开始了家系研究（Meggendorfer, 1925; Weinberger, 1926）。早期研究的样本较小，但是获得了老年痴呆的家系成员发病率增高的证据，并指出老年痴呆的遗传因子不同于精神分裂症和其他精神病。此后做得较好的研究工作是 Larsson 及其同事们（1963）。他们在377例老年性痴呆先证者的3 426名亲属中，对2 675人作了调查，发现有55例老年性痴呆的病人，经统计表明一级亲属中老年性痴呆的患病风险是普通群体的4.3倍，而家族中其他精神疾病发病率都没有增高，也未发现老年前期的 Alzheimer 病和Pick病的患者。同时，作者指出本病遗传方式不存在性连锁的证

据，而且社会医学因素（sociomedical factors）对本病的发病风险无影响。

另外 Constantinides（1962）和 Heston（1981）报告了混杂老年前期和晚发型 Alzheimer 病的家系。国内史鸿璋(1984)曾对 26 例老年性痴呆的家系作了调研，却发现先证者的同胞和后代中有精神分裂症、躁郁症、癫痫、性格异常者、或所谓"性情怪僻"或"神经质"者，以及一些不明原因之自杀者，但未见患老年性痴呆者(见表 7-1)，提示本病可能属多基因遗传。

表 7-1　26 例老年性痴呆的亲属中各类精神病患者的分布
（自史鸿璋，1984）

	祖辈	父母	同胞	子女	姑侄	总计
诊断难确定	6	2	0	0	0	8
精神分裂症	0	6	9	5	2	22
躁郁症	1	0	4	1	1	7
癫痫	0	0	3	0	0	3
性格异常者	0	0	2	5	2	9
自杀者	0	1	1	3	0	5

群体方面的研究，Åkesson（1969）调查瑞典沿海岛上的一个区域，对该区域中每例痴呆患者作了检查，结果表明痴呆患病率比以往任何报告为低，而父母和同胞的患病风险却十分高。在 47 例老年性痴呆患者中，几乎 20% 同胞（23/125，60 岁或 60 岁以上）患有老年性精神病，发病率随年龄增长而增高；在 80 名年过 60 岁的父母中，15%(12/80) 的人也患此病。

最后是关于双生儿研究，Kallmann（1953）报告本病的单合子双生儿同病一致率为 42.8%，双合子双生儿同病一致率 8.0%，同胞的患病风险 6.5%，父母为 3.0%。

由此可见，Alzheimer 病的家系和双生儿研究均提供本

病病因中遗传效应的论据，然而其遗传方式至今未有定论。同时，家系分析表明老年前期 AD 在亲属患病率上无明显差异，支持最新观点，可统称 Alzheimer 型老年性痴呆。

（二）细胞遗传学研究

染色体研究始于本世纪60年代 Jarvik 和 Neilsen 的工作。现从染色体数目、染色体结构畸变、和姐妹染色单体交换率3方面的研究情况作一概述。

染色体数目畸变 研究较多的发现是细胞中染色体丢失，也就是亚二倍体（hypodiploidy）细胞增多。Nielsen（1970）检查30例老年妇女，其中老年性痴呆、脑动脉硬化痴呆、正常对照各10例，结果发现老年性痴呆组中亚二倍体细胞的频率最高，是正常对照组的二倍（18.0%，10.1%，$P<0.001$），而脑动脉硬化症痴呆组9.4%，与对照组之间无差异。Jarvik 等(1971)也检查14例(女性8例、男性6例)发病于60岁后的慢性器质性脑综合征患者的染色体，在女性患者中具亚二倍体细胞占21.6%，与15名年龄相匹配正常妇女(12.9%)相比，有显著性差异，$P<0.001$；而6例男性患者具亚二倍体细胞为15.4%，与7名年龄相匹配的正常男性（16.5%）之间无差异，显示性别上有差异。后来 Jarvik 等（1974）又观察收容入院的78名老年妇女的细胞中非整倍体的程度，发现这些老年妇女具染色体丢失为15.2%(12/78)，比年青妇女(10.1%)和中年妇女(10.6%)为高。这一结果说明女性患者的亚二倍体细胞比男性患者高。

Ward 等（1979）进一步研究有家族遗传史和散发的 Alzheimer 病患者的染色体，检查了5例有家族史，5例散发患者的细胞，亚二倍体细胞显现率前者高于后者（13.0%

和8.1%)。作者还观察AD患者家属中正常同胞的染色体，同样显示同胞组的非整倍体细胞出现率(5.4%)高于正常对照组(3.2%)。Ward的工作得到Honma和Hasegawa(1979)证实，并指出Alzheimer病患者体内具有亚二倍体细胞平均比率为2.5%，范围为1.2—4.8%；而正常对照者体内的平均比率为0.7%，范围是0.6—0.8%。

此后，Nordenson等(1980)也报告AD患者中具有亚二倍体细胞增高的个体(11.3%)高于对照组(7.8%)，但是在染色体的断裂的变异上未发现异常，AD病人的1 581个细胞中有26条染色体发生断裂，而对照组的940细胞中也有15个断裂。

然而，有些作者的工作未发现AD患者中亚二倍体细胞增高。如Fischman等(1980)的研究，认为AD患者中具染色体丢失的比率在0—20%，SD＝7.64%；而对照组为5—18%，SD＝6.05%，无差异存在。Martin等(1981)分析54例(女性46例，男性8例)住院AD患者和73例(女性55例，男性18例)年龄相匹配的正常对照者的染色体，结果表明这二组中具亚二倍体细胞的个体均高于年青的对照组，而二组之间无差异，仅仅女性AD患者高于男性AD患者(12%和6%)。近年White等(1981)再次观察到同样结果，在7例有家族史和5例散发AD病人中，无论在细胞非整倍性上，还是染色体结构畸变上均没有比12例性别、年龄匹配的对照者和19例亲属成员有所增高。

上述各家研究结果的不一致性，可能是由于观察样本小，研究者技术上的差异，以及研究的对象来自不同群体之故，有待进一步探讨。

染色体结构畸变 Bergener(1972)报告Alzheimer病人中具有大的近端着丝粒染色体，但未发现细胞中任何染色

体丢失和断片，此结果没有被以后其他学者所证实。然而Nordenson等(1980)的报告却引起了注意，他观察10例非家族性Alzheimer患者(男女各半，52—69岁)和10例性别相配的健康对照组(48—85岁)，发现染色体断片在AD组中显著增高，结果为AD组断片发生率2.59%(在1 581细胞中有41染色体断片)对照组为0.11%(在940细胞中有1染色体断片)，统计学上有显著性意义。这种断片大小介于G组与B组染色体之间，而且，若细胞中含两个以上断片时，往往断片形态相同。所有AD患者至少细胞中有一个断片，其中7例患者甚至含2—3个断片。断片性质尚不清楚，作者认为断片可能系部分染色体或来自过早着丝粒分裂的染色体。

姐妹染色单体交换(SCE)的研究 SCE技术是细胞遗传研究中一种新方法，在毒理遗传学中是最为常用的技术，往往用于检测细胞中DNA的损伤情况，若SCE水平显著增高就标志着DNA损伤程度的严重性。首先将SCE研究应用于Alzheimer病中的是Sulkava等(1979)，他们分析4例女性AD患者和5例正常对照组，结果表明AD患者SCE频率10.44/细胞，对照组为9.91/细胞；无统计学上显著性差异。以后Fischman等(1980)重复这项实验，认为Sulkava的结果无差异可能与其方法上对每例观察的细胞数太少有关，他把每例观察细胞数增加到30—40个中期分裂相，发现6例女性AD患者中SCE频率为11.40/细胞，而4例年龄、性别相配的对照者的SCE频率为9.12/细胞，两组间有显著性差异，说明AD患者的DNA有损伤。

Takehisa等(1977)曾观察用化学诱变剂丝裂霉素C诱发AD患者的淋巴细胞的SCE频率，经诱发后，AD患者细胞的SCE频率可增高到31.63/细胞，而对照组仅为23.3/细胞。这一系列研究结果与慢病毒感染导致Alzheimer病的

观点相吻合。因为病毒性疾病患者的 SCE 水平可增高，例如多发性硬化症（multiple sclerosis）就是如此，因此认为AD患者 SCE 水平增高可能与病毒病因有关。当然 SCE 研究结果也有不同报道，Schmidt 等（1981）工作与 Fischman 就不一致。

在细胞周期的时间上，Fischman 等发现 AD 患者不同于正常青年或成年人，AD 患者细胞周期时间为 31.7 小时，而正常者为 22.5 小时，这种差异对病因研究的意义还有待进一步探讨。

（三）HLA 抗原的关联分析

HLA 抗原是人类主要的组织相容性抗原之一，由于其具有复杂的多态性，是较好的遗传标志，因而已广泛应用于遗传性疾病的关联分析中。Alzheimer 病与 HLA 抗原的关联研究应首推 Henschka（1978）的报告，在 34 例 Alzheimer 病患者（64—92 岁）中 HLA 的分布为：HLA-C_w3 频率增高（$P < 0.05$），HLA-B_7 频率比对照组增高，但无统计学的意义。第二篇研究报告是 Cohen 等（1979）的工作，发现患者中 B_7，C_w3 和 DR_w4 等 HLA 抗原均增高。在这些工作基础上，Walford（1980）报道由几个达到国际研究水平的 HLA 分型实验室共同合作检测 55 例无家族性 Alzheimer 病患者的 HLA 抗原的分布，同样发现 B_7 频率增高具显著性意义，C_w3 频率增高无统计学意义。同时发现了一个极有意义的事实，B_7 C_w3 单倍型（haplotype）频率在 AD 患者中显著增高（AD 患者为 9.1%，普通群体为 0.36%），有极显著性差异，即 $P < 10^{-6}$。而且观察到一个四代的家系中，B_7C_w3 单倍型与疾病的分离相一致。

表7-2 综合5份关于 Alzheimer 病中 HLA 抗原频率的分布(%)(自 Walford, 1983)

HLA 抗原		Henschke 等 (1978)		Cohen 等 (1979)		Walford 等 (1980)		Wilcox 等 (1980)		Sulkava 等 (1980)		合计		相对风险 (RR)
		AD N=34	对照 N = 239	AD N=34	对照 N = 50	AD N=55	对照 N = 300	AD N=18	对照 N = 342	AD N = 33	对照 N = 900	AD N=174[1]	对照 N=1831[1]	
A	1	35	24	26	32	24	27	56	40	22	20	29	26	1.2
	2	47	45	47	40	55	45	56	48	47	54	50	50	1.0
	3	21	20	21	32	13	22	33	23	38	44	23	33	0.6[3]
B	7	29	21	44	24	36	17	33	27	16	24	32	24	1.5[2]
	15	15	10	21	8	2	11	0	9	19	20	11	15	0.7
C_w	3	38	22	35	16	26	20	0	9	32	27	31	27	1.3
	6	—	—	—	—	29	17	—	—	13	7	16	8	1.9[3]
DR	3	—	—	18	21	10	21	—	—	—	—	12	21	0.5
	4	—	—	41	22	27	22	—	—	—	—	31	22	1.6[3]

1) 对于 C_w3: AD 的 N = 156, 对照组 N = 1 531, 对于 C_w6: AD 的 N = 122, 对照组 N = 1 250, 对于 DR: AD 的 N = 89, 对照组 N = 350

2) $P<0.01$

3) $P<0.05$

Wilcox 等(1980)在 18 例小样本中发现 60 岁发病的患者中 A_2 上升，而晚发型的病人中 A_1 和 A_3 均升高，但这些结果在统计学上无意义。Renvolze 等 (1979) 观察老年前期和老年期 AD 患者 124 例，结果为 B_w15 频率升高。现将有关的几项研究结果列于表 7-2 中。

然而，Sulkava (1980) 分析 32 例患者和 Whalley(1980) 分析 14 例患者，均未发现有显著性意义的 HLA 抗原关联。Goudsmit 等 (1981) 对两个几代的家系进行研究，也未发现 HLA 单倍型与疾病在家系成员中分离相一致，不过有一点是一致的，确实观察到家系中存在着 B_7 和 C_w3 两个抗原。

尽管 HLA 抗原与 AD 的关联研究尚未作最后定论，但是这项研究是十分有价值的。因为有人推测人类衰老不涉及整个基因组，而 HLA 区域的基因可能是控制衰老的基因系统之一。因此，HLA 抗原与人类衰老及 AD 发生也许存在着一定联系。最近王赞舜等(1986)把 C_w3 称为对长寿不利的抗原，发现长寿者的 HLA-A_9 频率升高，而 C_w3 频率降低，这与 AD 患者中 C_w3 升高的结果恰恰相反，C_w3 频率升高或降低与 AD 发生究竟有何内在关系，很值得深入研究。

(四) DNA 的分析

Alzheimer 型老年性痴呆 (AD) 的分子遗传学研究是非常活跃。首先 St. George-Hyslop 等(1986, 1987)对 4 个家族性 AD (FAD) 作 RFLP 的连锁分析，采用体细胞杂交的方法克隆了人类 21 号染色体上的片段作为探针。结果表明当采用 21q22 区域之上的 DNA 片段为探针时，最大 Lods 值达到 2.32 和 2.37，支持了 FAD 与 21 号染色体呈连锁(见表 7-3) 的观点，并提示 FAD 的基因可定位于 21q11.2 →

表 7-3 FAD 与 21 号染色体上标志的连锁分析(自 St George-Hyslop 等, 1987)

标记的座位	探针名称	内切酶	家系编号	重组率 (θ)						Lods 值
				0.00	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	
D21S16	PGSE9	xba 1	FAD1	0.15	0.10	0.06	0.02	0.01	0.01	
			FAD2	0.13	0.10	0.08	0.04	0.02	0.01	
			FAD3	−0.42	−0.29	−0.20	0.10	−0.04	0.01	
			FAD4	2.46	2.19	1.91	1.34	0.76	0.23	2.32
			合计	2.32	2.10	1.85	1.30	0.75	0.26	(θ=0.00)
D21S1/ D21S11	pPW228C	BamHI	FAD1	−∞	0.59	0.61	0.41	0.18	0.03	
		MSP 1	FAD2	−0.20	0.04	0.12	0.12	0.07	0.02	
	pPW236B	EcoR I	FAD3	0.62	0.63	0.61	0.49	0.33	0.16	
		Taq 1	FAD4	−∞	1.00	1.01	0.79	0.47	0.16	2.37
			合计	−∞	2.26	2.35	1.81	1.05	0.37	(θ=0.08)

21q21 区域中。

此后，依据老年斑和神经纤维缠结是本症的脑部病理学特征，从 Alzheimer 病及成年的 Down 综合征患者脑血管中分离出淀粉样 β 蛋白，又从细胞外老年斑中提取一种多肽 A_4，经免疫组织化学研究证实 A_4 与淀粉样 β 蛋白有关。接着 Goldgaber（1987）和 Kang（1987）分别将 β 蛋白和多肽 A_4 均定位于 21 号染色体上，Tanzi（1987）又进一步论证淀粉样 β 蛋白基因与 D21S1/D21S11 座位相连锁（$Z=4.70$，$\theta=0.04$）。另方面 Kang（1987）测定多肽 A_4 基因的 DNA 序列，Goldgaber（1987）又测定淀粉样 β 蛋白基因的序列，并发现他们间有同源序列存在。加之 Delabar（1987）又报道 AD 和 Down 综合征患者中编码这种 β 蛋白的基因剂量是增加。这必然使淀粉样 β 蛋白(或 A_4) 与 FAD 联系起来，因而推测 AD 可能是由于基因产物增加所致。可是，另一些报告认为 AD 中 β 蛋白的基因剂量并没增加（St. George-Hyslop, 1987; Tanzi, 1987; Podlisny, 1987），以及 FAD 与 β 蛋白基因（Tanzi, 1987）或与 A_4 基因间（Bröckhoven, 1987）并不连锁。这意味着 AD 中淀粉样 β 蛋白质在数量和质量上都无异常的可能，为解决 AD 的致病机理又带来困境。因此，β 蛋白形成的基因调控研究工作有待更进一层。

Alzheimer 病的遗传学研究发展甚快，不仅在细胞遗传上，而且在分子水平上都有很大进展。相信不久 FAD 基因的分离，症状前诊断，甚至监视、延迟 AD 的发病都是可能实现的。

二、Pick 病

Pick 病 (Pick's disease) 不同于 Alzheimer 病，患者往往

发病年龄较早，约在45—55岁间，个别病人可以在40岁前发病，而且女性患者较多，是早老性痴呆中的一种，在临床上与Alzheimer病较难鉴别，其临床特征是早期表现为行为和情绪的改变，在痴呆发展中，可早期出现失禁，是本病的指征，另外特点是持续言语，即患者刻板重复使用同一个词或同一句子，在脑室扩大上多为不对称性。病理解剖表明大脑萎缩以额叶为多，镜检可见神经细胞减少，胶质细胞增生为主，老年斑和神经原纤维缠结可以发现，但不及Alzheimer病严重，本病于1892年由Pick首先报道。

关于本病遗传学研究资料甚少。首先于1923年Gans报道母女二人同患此病。Zerbin-Rüdin（1969）从文献中收集到验尸检证实本病的7个家系里有2人以上患同病。Sjögren（1952）报告本病患者的亲属中，父母的患病风险为19±5%，同胞为6.8±2.9%，远比普通群体患病率为高。此外，Heston（1978）收集1952—1973年间累积的2 204例精神病患者的尸检结果，发现85例为痴呆患者，其中Pick病11例。调查其亲属患病情况，在一级亲属中有7例Pick病者：父亲3人，母亲2人，男孩1人和女孩1人。从每个家系分析，有5个家系中无继发病例，4个家系中各有1例继发病例，1个家系中有2例患者(父亲和妹妹)，1个家系中有4例患者(外祖父、舅父、表兄和母亲)，经计算表明父母患病风险为0.25±0.08，同胞患病风险为0.07±0.07。

本病遗传方式众说纷纭。Sjogven认为是多基因遗传，而多数的早期研究者认为是常染色体显性遗传，并受到性别和修饰基因的影响。

（江三多）

第八章 精神发育迟缓

精神发育迟缓（mental retardation）又称精神发育不全（oligophrenia）、精神幼稚症（psychic infantilism）。它是一组由于先天或后天原因引起的精神发育受阻疾病的总称，不是独立的病种。本组疾病的主要特征为精神活动的发育受阻，突出表现为智力低下和社会适应能力欠缺。

低能、智能发育不全不等同于精神发育迟缓，前者是非专科术语，仅反应智能的缺陷，而不能反应患者各种精神活动的障碍。

患精神发育迟缓的时间范畴一般指自出生至17岁。因为个人智力发育到18岁基本完成，18岁及以后发生智能障碍，则称为智能减退或痴呆。社会适应能力不良也是本症的主要特征。国内目前尚无客观的评定适应能力的定量测验方法。一般可从以下几方面进行评定：①适应社会程度。②职业的适应。③使用生产工具的能力。④行为的适应。⑤处理人际关系的能力等。目前，国外已有适应能力的评定方法。

随着科学水平的发展，有关本症的病因学、病理心理学、治疗学、教育学的研究都有了很大进展。精神发育迟缓的问题正受到医学、遗传学、社会学等各界人士的关注和重视。

第一节 临床特征和临床分级

精神发育迟缓的临床特征除了以智力低下为主外，还有心理过程的障碍和特殊的体征。

一、心理过程障碍

（一）认 识 障 碍

感知 患者的感知能力普遍降低，并与智力低下程度呈正比。表现为对各种感觉的分化能力差，不及一般人的水平。如颜色只能辨认红色，声音只能感受强音，疼痛感受迟钝，只能在剧痛时有所反应。另方面患者耐受力较强，很少叙述患病的不适，往往当病情十分严重时才有主诉。但也有个别患者表现出感知觉过敏。

记忆 记忆缺陷，远事记忆力差，近事记忆力更差。一般说来机械性记忆略好于抽象性记忆。轻度患者记忆障碍较轻，但缺乏理解性抽象记忆。

思维 患者思维能力较差，尤其是抽象思维。表现为目的指向障碍，分析综合能力缺乏，联想困难，缺少概括、判断、推理的能力，给参加实际工作和学习带来困难。轻度者虽然能上学，但成绩较差，重度者根本无法读书学习。

但个别精神发育迟缓患者可表现出某种非凡的特长，如音乐天才、计数神速、特殊记忆，甚至达到超常的程度，即所谓"白痴学者"。

注意 本症患者的注意障碍表现为注意力涣散，主动注意力减退，注意力不能集中，另方面对外界刺激不易引起注意，表现出注意力迟钝。

（二）行 为 障 碍

本能行为异常 患者往往不知饥饱，暴饮暴食，甚至吞食

树叶、木屑、泥土(异食癖)。常大小便失禁,遗尿;彻夜不眠或贪睡不起;衣着不洁,生活不能自理。有的无性欲要求,而有的患者却性欲亢进,偶尔发生性犯罪。

行为异常 患者可发生自伤行为,如撞头、搔脸、咬手指、扣肛门等。也可发生单调刻扳、重复动作,如摇晃、奔跑等。有时兴奋、冲动、激怒、产生破坏性攻击行为;有时孤独不语,对外界无反应,在固定地方显示出某种不变的刻扳动作或长期保持某种姿势。由于患者缺乏思维能力,以及判断、推理有缺陷,加之自控能力差,往往容易被人唆使暴发出反社会行为,甚至犯罪。

(三)情 感 障 碍

患者的情感障碍主要表现为情感单调、原始。对周围事物不感兴趣,对亲人没有感情,情感迟钝。有时微小挫折而突然诱发出强烈的激情,随着这种情感暴发,往往出现冲动破坏行为,事后不能完全回忆。也可出现情感幼稚和情感衰退,对各种事物失去应有的内心情感体验,面部毫无表情或终日带着傻笑,喜、怒、哀、乐的情感表现极不协调。

二、特 殊 体 征

伴发癫痫发作等神经系统障碍 癫痫发作在精神发育迟缓患者中较为常见。长畑(1966)报告 1 383 例 15 岁以下的精神发育迟缓患者中合并癫痫发作者 24.2%。其中大发作最多,为 66.4%,大发作加小发作为 10.7%,点头发作 9.0%,小发作 8.2%,大发作加精神运动性发作 3.3%,精神运动性发作为 0.8%。有时患者无癫痫发作,但脑电图波往往不正常,

Gibbs (1966) 报告无癫痫发作的精神发育迟缓 2 400 例，其中 42% 患者出现癫痫波。其次的神经系统障碍为脑性瘫痪，几乎占 1/3—1/2。常见的还有手足徐动症、午蹈样动作。上海(1980)报告重度患者中约有半数以上伴发各种神经系统的疾患。

躯体发育畸形 常见畸形有①颅骨畸形，如小头、大头、尖头和舟状头等。② 四肢畸形，如肢体短小、爪状手、多指(趾)、内(外)翻足等。③ 面部及五官异常，如发际低下、面部双侧不对称、鞍鼻、外耳下移或变形、斜视、耳聋、失明等。④骨关节异常，如鸡胸等。

生长发育和特征发育不良 患者的生长发育和性发育均较差而且迟缓。长友(1976)分析 57 例 7—19 岁精神发育迟缓患者的身高和体重，结果表明正常男女的身高分别为 168.8 cm，和 156.5cm，而患者组为 156.8—162.7 cm 和 147.0—151.1cm；体重方面正常男子组 59.5kg，患者组为 46.8—51.1kg。而且身材矮小，发育延迟与智能障碍程度成正比。

性发育方面，男性患者的睾丸、阴毛、腋毛等外生殖器的发育均比正常者延迟 1—2 年。女性患者的月经初潮年龄迟 1 年，乳房及阴毛发育也晚 1—2 年。

皮肤纹理异常 常见皮肤纹理异常为弓型纹增多，手指纹线总数减少，通贯掌出现率较高，atd 角增大，以及第五小指仅有一条横褶线等。

以上异常体征可以发生在一个患者身上，也可发生在不同患者身上。

三、智商与临床分级

智商测定 智力评定方法很多，对于精神发育迟缓者通

常采用斯坦福-比奈量表（Stanford-Binet scale），Wechsler的学前儿童智力量表（WPPSI）和儿童智力量表（WISC-R），中国韦氏幼儿智力量表（龚耀先）和学龄儿童智力量表（林传鼎）。量表测定原理就是对不同年龄的儿童各出一组题目，3岁的儿童回答出全部3岁组的试题，则其智龄相当于3岁，如果3岁的儿童回答出全部5岁组的试题，那么智龄为5岁。智龄除以实际年龄再乘100得出的数值为智商（intelligence quotient，简称IQ）。

即
$$\text{智商 (IQ)} = \frac{\text{智龄}}{\text{实龄}} \times 100。$$

正常人的智商绝大部分在90—110之间，个别可高达140。70—85为边缘智力，而精神发育迟缓者的智商在0—69之间。

临床分级 精神发育迟缓的临床分级尚未统一，但是主要依据智力障碍程度进行划分，我国长期采用是三级分类：白痴（idiocy）、痴愚（imbecility）和愚鲁（moron）。

近年来对本症分级除了依据智能损害程度外，也参考智商结果，自1984年来我国又将精神发育迟缓分为四级：轻度、中度、重度和极重度。

国外的临床分级，按美国精神病学会与世界卫生组织将精神发育迟缓分为5级：边缘状态（IQ 68—85），轻度（IQ

表8-1 4级、3级和2级分类比较表（自相晓玲，1980）

通用术语 智商(IQ)	老的术语	现行术语	其　他
轻度发育迟缓 50—70	愚　鲁	低下	教育能力低下
中度发育迟缓 35—49 重度发育迟缓 20—34	痴　愚	严重低下	
极重度发育迟缓 0—19	白　痴		

52—67)，中度（IQ 36—51)，重度（IQ 20—35)，极重度（IQ 20 以下)。

此外还有分为 4 级、3 级和 2 级者，如表 8-1。

第二节 遗传流行病学调查

精神发育迟缓的病因复杂，除了遗传因素外，还有非遗传因素。遗传流行病学的研究对于这种复杂病因的探讨具有重要性，现从患病率、病因分析、遗传方式、胎次育龄效应等方面加以论述。

一、患病率

有关患病率的各国、各地区资料的不一致，可能是诊断标准、调查方法、种族差异所致。根据我国 12 地区的流行病学调查资料，罗开林等(1986)报道在城市和农村 12 000 户、51 982 人中发现中度患者 135 例，重度患者 21 例，患病率为 3.33‰，标准化患病率也为 3.33‰，其中男性为 3.73‰；女性为 2.92‰，而农村患病率 4.30‰ 显著高于城市患病率 2.25‰。

其他地区的资料为：南京市(1982) 3.36‰ (391/116 522)；上海市(1980) 1.74‰ (806/463 202)；武汉市(1983) 1.30‰ (154/118 665)；四川南部(1977) 5.20‰ (1 935/372 116)；四川省(1983) 3.27‰ (1 374/420 000)；四平市(1978)城市患病率 1.06‰ (22/20 697) 和农村患病率 3.7‰ (124/33 823)；北京市(1977) 2.53‰ (481/187 126)；长沙市(1958) 1.02‰ (274/266 916)。

国外资料的数据较高，马来西亚(1985)为 1.46%，新西兰

(1985) 中度和重度患病率为 3.5‰，菲律宾在 8—16 岁中患病率为 2%，德国为 2.52%，英国为 0.86%，瑞典 0.9%，丹麦 1.33%，挪威 5.6%，日本 3.4%，美国 2.3%。

对于重度精神发育迟缓患病率：纽约 (1955) 5—7 岁为 3.6‰；美国 (1962) 12—14 岁为 3.3‰，英格兰 (1980) 8—10 岁为 3.7‰；加拿大(1973) 10 岁为 3.8‰；瑞典(1977)11—16 岁为 2.8‰。

二、病因的分析

精神发育迟缓的病因是多因素的，罗开林等 (1986) 区分为先天和后天因素，在 156 例本病患者中先天性 78 例，后天性 53 例，原因不明 25 例。陶国泰 (1982) 在 116 522 人群中发现 391 例本症患者，其中近亲联姻 8.12%，染色体异常 5.83%，母孕期接触有害因素 12.19%，高龄生育 5.58%，有家族遗传史 31.98%；其余为后天因素，包括分娩时难产，窒息和产伤、感染、脑外伤、营养不良等。此外，邝培桂等(1983)对武汉调查报告为：在 118 665 人群中本症患者 154 例，属先天性异常占 43.5%，后天因素致病占 56.5%。前者包括近亲联姻 5.8%，家族遗传史 14.9%，孕期服药 5.8%，高龄生育 3.3%，染色体异常 17.9%，坠胎 1.3%，原因不明 4.5%；后者包括脑炎 30.5%，高热抽搐 13.6%，早产 3.9%，新生儿窒息 3.9%，脑外伤 3.3%，产伤 1.3%。

最近李亚男等(1987)较详细地分析明显智能发育障碍的患儿 297 例的病因，297 例中男性 192，女性 105，IQ 为 0—25 的重度智力低下113 例，占 38.05%，IQ 为26—50 的中度者 151 例，占 50.84%，IQ 为 51—70 轻度者 33 例，占 11.11%，经研究分析，各类病因分布如表 8-2。

表8-2 明显智能发育障碍297例患儿的病因分析(自李亚男，1987)

病因	例数	%	病因	例数	%
1.遗传性疾病			3.分娩期因素		
先天愚型	23	7.74	早产	4	1.35
小头畸形	14	4.71	颅内出血	4	1.35
多发畸形	3	1.01	急产	4	1.35
苯丙酮尿症	2	0.67	窒息	67	22.56
脑积水	2	0.67	脐带绕颈	2	0.67
肝糖原贮积症	2	0.67	小计	81	27.27
粘多糖病II型	3	1.01	4.孕期因素		
皮肤骨膜肥厚症	1	0.34	孕期用药	4	1.35
小计	50	16.84	宫内窒息	3	1.01
2.后天疾病后遗症			阴道流血	1	0.34
核黄疸	10	3.37	接触有害物质	1	0.34
原因不明抽风	22	7.41	父精子不良用药	2	0.67
婴儿痉挛	10	3.37	小计	11	3.71
中毒性脑病	4	1.35	5.原因不明	94	31.65
脑炎、脑膜炎	14	4.71			
败血症缺氧	1	0.34			
小计	61	20.54			

根据上述的分析，认为围产期因素和遗传因素是引起智能发育障碍的主要原因。

国外 Arimd 等(1981)分析了中、重度精神发育迟缓患者637例,发现患病原因为：出生前因素,包括染色体畸变占31.6%，出生时因素占5.3%，出生后因素,包括感染、出血占12.4%，轻度有害因素占13.7%，精神病和孤独症占8.6%，文化教育剥夺型占6.1%，原因不明占22.3%。还有 Finfeld (1984)分析澳大利亚的4 461例本症患者,指出致病因素为：感染中毒7.3%，损伤8.9%，营养不良2.7%，脑病2.1%，出生前患病17.8%，染色体异常18.6%，轻体重儿3.5%，精神病1.5%，社会文化型2.5%，原因不明30.2%。

三、染色体分析

染色体异常，尤其是常染色体畸变是本症的主要原因之一。王枢等(1985)对51例本症患者作了染色体分析，发现9例染色体异常(17.6%)，其中7例为21三体，2例为Y染色体异常。张万兰等(1986)也对50例智力低下儿童进行染色体核型分析，同样发现9例异常，其中8例为21三体，1例为双着丝粒额外小染色体。此外，李秀玲等(1986)进行较大样本的研究，分析400例小儿先天智能发育迟缓者，发现68例是染色体异常者，其中先天愚型55例(13.75%)，常染色体数目异常4例(1.0%)，常染色体结构异常7例(1.75%)和性染色体数目异常2例(0.5%)。在55例先天愚型中，典型21三体45例(11.25%)，嵌合型6例(1.50%)，易位型3例(0.75%)和复合型1例(0.25%)。可见我国染色体异常的精神发育迟缓患者主要是21三体，防止21三体的出生，将对本症的发病率降低可起很大作用。

国外伊久近藤等(1980)分析449例本症的染色体，发现37例是异常者，占总数8.7%，其中33例为21三体(典型31例，易位型1例，嵌合型1例)；另有3例常染色体异常 [46, XY/47, XY + 12P; 46, XY, Y(22); 45, XY, −13, −14, +t(13q14q)]，仅1例女性有性染色体异常 (47, XXX)。21三体不仅是国内，也是国外最常见的染色体畸变的类型。

Moghl 等(1981)在低能门诊中收集306例患儿，对其中74例原因不明的特发的精神发育迟缓患者作了染色体分析，发现14例有染色体异常 (21三体除外)，7例是性染色体，7例是常染色体，认为特发性本症儿童的染色体异常的频率为6.7—21.4%，并把以往一些作者的工作归纳于表8-3

表 8-3 精神发育迟缓患者染色体异常的频率和类型(自 Moghl 等，1981)

参考文献	总数	染色体异常		三体和部分三体(21 号染色体除外)		缺失和环状染色体		平衡重组		总 计	
		例数	%	例数	%	数例	%	例数	%	例数	%
Modison 盲目法	240	2	0.8	11	4.6	7	2.9	2	0.8	22	9.2
chen 等(1970)	134	6	4.4	4	3.0	1	0.7	1	0.7	12	9.0
corey 等(1971)	223	5	2.2	5	2.2	4	1.8	1	0.4	15	6.7
Corret 等(1973)	121	1	0.8	12	9.9	5	4.1	1	0.8	19	15.7
Lubs 等(1973)	54	0	0	4	7.4	0	0	0	0	4	7.4
Erdmann 等(1975)	51	1	2.0	2	3.9	2	3.9	0	0	5	9.8
Coco 等(1976)	131	2	1.5	18	13.7	5	3.8	3	2.3	28	21.4
Moghl 等(1981)	74	7	9.4	1	1.3	5	7.4	1	1.3	14	18.9

中。

由此可见，有些原因不明的精神发育迟缓的发病原因可能是除了21三体外的性染色体和常染色体数目和结构的畸变所致，尤其是常染色体的畸变。

四、胎次和育龄效应

患儿的胎次和父母育龄与精神发育迟缓的发生有很大关系，如已十分清楚，当母亲育龄较高时生育先天愚型的机率增大。国内李长富等(1982)调查29例经细胞遗传学证实的21三体症家系，发现其中23例为同胞组中排行最小者，其母都是多产妇；在生育患儿时已生育过4—6胎者有10人，生育7胎以上者为13人；另外以父母育龄看，父高育龄者（>40岁）占3/5以上，母高育龄者(>35岁)几乎占4/5。方思鸣等(1986)对12例先天愚型的胎次和父母育龄也作了分析，指出有7例患者的母育龄在38—48岁，且为5—11胎的多产妇者。

国外研究结果与国内资料是一致的，Acfiso(1980)提出≥40岁母亲出生先天愚型患儿风险比40岁以下者高10倍，妊娠胎次大于3的比妊娠胎次小于3的高3倍。

除了先天愚型外，其他精神发育迟缓可能也存在胎次和育龄的效应。陶国泰等（1982）的流行病学调查报告中讨论病因时，指出5.58%患者为高龄父母所生育；邝培桂等(1983)也指出3.3%的本症患者为高龄生育。还有顾牛范等(1985)调查畲族隔离群体，分析66例精神发育迟缓患者，发现出生时胎次为第3—9胎占76.32%，高育龄父母占71.0%。

因此，一对夫妇生育一个孩子和适龄生育均对减少本症的发生有很大意义。

第三节　遗传因素与精神发育迟缓

近年来，大家对精神发育迟缓问题的关注日益增长。这可能是社会技术进步对个体适应提出更高要求，造成社会的压力;另一方面,人类的总疾患中约 1/4 为遗传病和先天性畸形(包括精神发育迟缓),加上环境中一系列有害因素的出现,导致人类“遗传负载”的加重;其次,生物科学进展，有可能深入了解脑的本质和损伤脑的原因，推动了精神发育迟缓的病因学研究。因此,本症的病因探索已取得很大成就,尤其显示遗传因素的重要性，不但了解许多疾病的本质和缺陷基因在染色体上的位置，而且可以在出生前作出基因诊断，预防患儿的出世。这一切与遗传学发展，尤其与分子遗传学的突破分不开。现在以如下几个方面论述遗传因素对本症发生的作用。

一、家 系 调 查

本症患者的家系中,不仅同病者较多,而且也常出现其他精神疾病患者。方思鸣等（1986）报道先天性精神发育迟缓 67 例，其中 25 例有家族精神病史，19 例为精神发育迟缓，5 例为精神分裂症，19 例为癫痫性精神病。李长富等(1982)报道了先天愚型的家系情况,29 例患者共有 1 272 个家族成员,有14人患精神疾病(1.1%),其中精神分裂症 6 例(0.47%),智力低下 5 例(0.39%),癫痫 1 例(0.08%)，还有诊断不明精神疾患 2 例。刘协和等（1983）在 42 万人群中发现精神发育迟缓者 1 374 例,对其家系作了调查，并以 1 509 例健康人的家系为对照，结果表明家系中有同病史占 10.6%,比对照(健康

组仅为0.9%)高十多倍。在近亲成员中患精神发育迟缓者的分布为：父母57人，兄妹107人，子女23人，(外)祖父母为5人，叔伯姑舅姨为8人，侄甥1人，堂兄妹为4人。此外，顾牛范等(1985)对畲族隔离区的本症患者家系的分析，同样显示家系成员中同病率增高，在父母两系三级亲属中同病患者为31例，包括先证者在内的一级亲属中同病患率(26.20%)，明显高于二级(3.71%)和三级(4.62%)亲属。

以上结果均表明本症有明显的家族聚集现象，并且与其他精神病有一定关系。

二、染色体畸变研究

染色体畸变是引起精神发育迟缓的主要原因之一，无论是数目还是结构的变化，或是性染色体或常染色体的变化，经常引起智能障碍，这方面的资料可参阅本章第二节和第十章的内容。本节着重介绍X脆性综合征与精神发育迟缓的关系。

(一) X脆性染色体

早在1938年 Person 就发表1 280例精神发育迟缓(简称MR)儿童中男性偏多的资料。此后 Martin (1943)、Allan (1944)、Renpenning (1962) 陆续报告 MR 属X连锁隐性遗传。到1969年 Lubs 发现在一个三代有X连锁的 MR 家庭中，4名男性患者和另一家庭中2名男性 MR 患者及其母亲、姨母的染色体异常，观察到一个C组染色体长臂末端有明显的随体，随体与长臂之间似有一"细丝部位"，经放射自显影证实这C组染色体就是X染色体，Lubs 称之为标记X染

色体。十多年后 Giraud (1976), Harvay (1977) 进一步证实 Lubs 的结果。1977 年 Suthrland 把染色体某个部位上有趋于断裂的倾向，并呈阴性异染色质的间隙部位称为脆性部位 (fragile site)。近年研究已了解不仅X染色体在q27或q28上有脆性部位，而且常染色体也发现许多脆性位点，往往X脆性位点与智力障碍关系密切，常染色体脆性位点与肿瘤有关。

（二）X 脆性综合征

临床表现 本症的临床特点主要包括智力低下、巨睾症、特殊面容、语言障碍及行为异常等方面。

1. *智力低下* 智力障碍的程度变化范围较大，一般说半合子表现出较严重智力缺陷，杂合子表现轻度智力缺陷，所以大多数患者为中度和重度智力障碍。

2. *巨睾症* 本症男性患者多数睾丸增大，主要由于积液增多所致，可用睾丸测量仪进行测定。

3. *特殊面容* 患者面部特征为面瘦长，前额突出，咀大唇厚，大下颌，下巴前突，大耳朵，高颚弓，头围稍大。

4. *语言障碍* 听力和记忆力较差，不仅词语单调而少，而且不能用正确语言来表达。

5. *心理和行为异常* 往往患者胆小，性情孤僻、情绪烦躁、忧虑、行为异常、但无粗暴行为的表现。

遗传学 目前，对X连锁的隐性遗传的 MR 有了一定认识，尤其X脆性位点的发现，已将这二者联系起来，国外做了不少工作，Turner (1980) 报道几乎 30% 的X连锁智力低下具有脆性X染色体。这种脆性X染色体综合征在男性中发病率很高，据 Herbst 调查为 0.92‰，占所有智力低下男性中

的 10—20%。 X 脆性染色体在女性杂合子中表现可以为轻度智力低下，估计女性携带者的发生率为 0.2‰，约占轻度智力低下女性的 10%。 Turner (1980) 调查 128 个智商在 55—75 范围的轻度智力低下的女学生，在 72 名躯体发育正常的女孩中检出 5 例脆性 X 部位的携带者(7%)，并对这 5 例先证者家系作了调查，结果 4 个家系中均有中度智力低下男性患者，有两个家系的男性患者有大睾丸和脆性 X 染色体。这一工作提示女性携带者可能轻度智力低下，否定了过去认为女性胎儿无风险的看法。最近 Brown (1982) 在 4 例诊断为孤独症的男性患者的细胞中发现 X 脆性染色体。 Watson (1985) 在 76 例男性孤独症中也检出 4 例脆性 X 综合征患者，Blomqulst (1985) 在瑞典 83 个婴儿孤独症男孩中，发现 13 例具有脆性 X 位点，因而认为 X 脆性位点也许是婴儿孤独症病因之一。

国内许碧珍等(1984)首先报告一例带有脆性 X (q27) 的 X 连锁 MR 家族。以后周宪庭等(1986)报告 6 个家系，男性患者脆性 X 染色体平均频率 11.9%，并发现 13 例脆性 X 携带者的女性。赵蕊等(1987)也报告一个家系，发现 5 个(4男和 1 女)阳性患者，均是严重和中度的智力低下，4 例男性具招风耳和大睾丸。另外，胡楠等(1984)对 70 例 MR 儿童染色体作了检查，发现 54.3% (38/70)MR 儿童带有脆性部位，分布在各组染色体上。显然精神发育迟缓与脆性 X 染色体存在着密切关系。

近代分子生物学研究表明脆性 X 综合症可分为遗传型脆性部位 (h-fra) 和结构型脆性部位 (c-fra)。脆性 X 综合征的遗传规律十分复杂，不能用经典 X 连锁隐性遗传来解释，本身具有特殊的遗传规律： ① 通过无异常表型的男性携带者，又称外显不能 (NP) 传递，他们所生育的脆性 X 女性可

以无异常表型。② 智力低下男性患者约占 20%，分离率为 0.4。③ 表型异常的脆性 X 女性所生育的儿子中分离率为 0.5。④ 表型异常女性的脆性 X 来自他们的母亲，非来自父亲。⑤ 约 35% 女性携带者出现智力低下。⑥NP 男性的脆性 X 母亲一般表型都正常，其子女出现表型异常的脆性 X 患者的机率较低。⑦几乎所有脆性 X 综合征患者的母亲都携带有脆性 X。⑧同胞中外显程度不一致，随脆性 X 综合征表达时间的长短不同而异。

由于遗传特征是特殊的，所以遗传模型不是简单的。Friedman 等（1986）提出脆性 X 综合征可能是一种可移动遗传因子作用的结果，这种可移动的遗传因子具有染色体和染色体外活力。根据此模型，可以很好解释本症的遗传方式（薛京伦等，1987）。

防治　本患的预防，首先是表型异常脆性 X 女性携带者的检出，因为这类携带者生育智力低下男孩的风险有 50%。第二可作产前诊断，尤其对脆性 X 携带者的妇女，或家族成员中出现过脆性 X 综合征患者的妇女更为适合。在诊断手段上除了细胞遗传学方法外，近年来本症的基因诊断技术也在开始探索，不久的将来，RFLP 可以广泛应用于脆性 X 综合症的产前诊断。

本症的治疗处于尝试阶段，开始有人采用叶酸盐替代疗法。初步观察到经治疗后可减少脆性部位 Xq 27 的表达，对行为有改善，但对智力改善未见有效。因而认为如果在幼年时，或新生儿时就开始治疗也许会有效果。

三、代谢障碍

人体的生命活动就是新陈代谢，各种代谢过程中酶的缺

陷，也就是基因缺陷，可使代谢发生障碍，无论是氨基酸代谢、核酸代谢、脂肪代谢和醣代谢等障碍均可导致人类的精神发育迟缓，而且大多数的代谢障碍属隐性的单基因遗传。有关这方面的内容可参阅本书的第九章，此处不再赘述。

四、多基因效应

染色体畸变和单基因突变可导致严重的精神发育迟缓，除此之外基因和环境相互作用也有同样效应，现以地方性克汀病为例说明多基因引起的精神发育迟缓。

地方性克汀病

临床表现 克汀病（cretinism）是一种引起严重精神发育迟缓的疾病，可区分地方性克汀病（endemic cretinism）和散发性克汀病（sporadic cretinism）。前者于1614年platter首先描述，后者于1850年由 Curling 首先报道。

散发性克汀病是一种隐性遗传病，由于基因缺陷造成原发性甲状腺功能低下，是代谢过程中某种酶的缺陷所致的疾病。

另一类地方性克汀病在世界范围内分布极广，几乎布及欧、亚、非、美各大洲。现在认为地方性克汀病是遗传和环境相互作用的多基因遗传病。在我国皖南山区的地方性克汀病在临床表现上可分为三种类型：①神经型，其症状最严重，智力极其低下，肢体瘫痪，特殊面容，有严重听力、语言和运动障碍，生活不能自理。②普通型，具典型克汀病面容，步履蹒跚，身材矮小，上身长于下身，痴笑流涎，性发育差，方脸、眉间宽、塌鼻梁、宽鼻翼、厚嘴唇，低发际，具不同程度听力、语言和运

动障碍,生活半自理。③单纯聋哑型,智力低下,身材和面容如常人,常伴有听力和语言障碍,表现为抽象思维较差,反应迟钝。

遗传学 地方性克汀病的病因至今尚不完全清楚,但对人类危害很大,在我国黑龙江、安徽、河南、河北、甘肃等省均有高发区,区内患病率高达11.4%。国外亦有高发区,如新几内亚发病率为5.5%,厄瓜多尔3.1%,尼泊尔5.9%,多发于山区及缺碘地区。

近年来在病因学的遗传因素方面作了较多研究。首先发现本病患者的家族中有本症的聚集性,张龙(1985)报告太岳山区,132例本症患者一级亲属患病率11.29%(97/859),而对照组为2.09%(18/861);患者双亲患病率1.14%(3/264);同胞为14.77%(80/555),子女为4.61%(3/65)。谢宗孟(1983)在辽宁省抚顺县对168例本症患者作了家系调查,发现一级亲属患病率为4.0%,而群体患病率0.58%,显著高于群体患病率。在一级亲属中,患者双亲患病率为1.8%,同胞为4.8%,子女为8.7%。此外王致君等(1983)报道河南省洛阳地区的资料,一级亲属1 192人中96人患本症(8.05%),二级亲属1 309人中62人患病(4.74%),三级亲属2 287人中48人患病(2.10%)。还有安徽省安庆地区(1982)的报道,患者一级亲属患病率3.40%(92/2 705)高于群体的患病率0.82%。说明亲缘关系越近,发病率越高。

如果从双亲患病情况分析,24个双亲之一为本症患者的家庭中,有子代成员53人,患者占7人,患病率为13.21%(安徽省安庆地区,1982)。另一份报告,167个双亲正常的家庭,其子女校正后患病率16%,双亲之一患病的23个家庭,子女校正后患病率为20%,双亲均是患者的8个家庭,其子女无患病者(谢宗孟等,1983)。还有洛阳地区17对双亲之

一患病的家庭，子女41人中12人患病，患病率29.26%，夫妇双方均为克汀病的一家，子女6人，1人患病（王致君等，1983）。再有皖南山区报告，夫妇双方均有病的9个家庭中，子代共16人，5人患病，患病率31.25%，一方有病11对夫妇，生育子女22人，6人患病，患病率27.27%（徐晋麟，1985）。这些结果表明克汀病有遗传因素的作用，但不能用经典的孟德尔遗传方式给予解释。因此，我国学者对以往认为地方性克汀病是胚胎期缺碘病因学说作了修正，在1979年提出与遗传因素有关的观点（徐晋麟，1979；叶文虎，1979），到1980年刘传第明确提出多基因遗传病因学说。此后有许多工作支持这种观点，安庆地区（1982）按多基因阈值模式，计算本病的遗传率为41.62%；谢宗孟等（1983）认为本病遗传率是54%；王致君等（1983）认为洛阳地区本病遗传率77.71%；张龙（1985）报告遗传率67%。同时根据群体发病率的平方根近似一级亲属的预期发病率的原理，初步证实本症遗传方式为多基因遗传。

最近，梅长华和江三多（1987）应用分离分析和多基因阈值理论，也证实本症属多基因遗传，其加权平均遗传率和标准误为78.51±7.54。

在本症染色体研究方面，王芝山（1980）对35例患者作了染色体数目和结构的观察，发现各类细胞分布为二倍体84.39%，亚二倍体13.24%，超二倍体0.66%，多倍体1.14%，内复制0.57%，单体畸变0.36%，染色体畸变0.18%。因而认为染色体异常可能与病因有关。

防治 本症目前尚无有效预防措施，以遗传学考虑，应禁止近亲婚配，控制患者的生育力，尤其要杜绝患者间通婚。治疗方法主要在早期采取人工补碘，增加营养，症状可改善，待少年期用药，已无助于智能发育。食盐加碘，食用水中加碘，

是预防地方性克汀病的有效措施。

五、近亲婚配和同型婚配问题

近亲婚配和同型婚配的遗传效应是十分清楚的，近亲婚配的子女中纯合子比率增高，往往容易造成家族中有害隐性基因纯合而发病，因为许多代谢障碍导致的精神发育迟缓多半是隐性遗传，这必然使子女中各种代谢病的发生率增高，精神发育迟缓子女也增多。胡诞宁等(1983)报道上海地区的近交系数0.00055965，在近亲婚配家庭中发现5例先天性智力低下，3例重症肌无力，1例先天性聋哑，1例先天性心脏病，而非近亲通婚组中仅1例为先天性心脏病。向孟译等(1984)调查四川傈僳族的近亲通婚情况，结果表明，傈僳族近亲通婚率在南山地区为58.19%，在金沙地区为32.21%，以同一地区汉族为对照，其近亲婚配率4.76%。然后分析近亲婚配对子女的影响，发现傈僳族子代总数为1 513人，有96例为精神发育迟缓，占63.5%，而汉族对照组子代636人，18人患精神发育迟缓，占28.3‰，显示近亲婚配率越高，影响子女健康越严重。朱承时(1985)对新疆地区的回族、哈萨克族、维吾尔族，以及汉族的近亲通婚进行调查，将这四个民族合并分析，在近亲婚配子女中有5.81%为智力低下，而随机婚配对照组的子女中仅为0.039%。

近亲婚配危害是十分明显的，所以我国婚姻法中规定禁止近亲婚配。事实上，同型病婚配对子女也有着极大的危害性，因为同型婚配同样增高有害隐性基因纯合的比率，而且会增高有害显性基因的频度，结果会造成子女中精神发育迟缓者比率大大提高。江三多等(1983)调查安徽省某山区563名畲族亚隔离群体，在153对婚配中，近亲婚配6对，精神发育

迟缓患者间的同病婚配5对，结果在这二类婚配中的子女，夭折、流产、患精神发育迟缓和其他精神病者远远超过随机婚配组，结果列于表8-4中，可见同病婚配的恶果不亚于近亲婚配。

表8-4 近亲婚配和同病婚配的子女健康状况(自江三多等，1983)

婚配类型	婚配对数	婚配者平均年龄	子女总数	夭折和流产	精神发育迟缓	精神病	合计
				例数(%)			
近亲婚配	6	40.6	19	3(15.8)	8(42.1)	—	8(42.1)
同病婚配	5	47.5	21	4(19.0)	6(28.6)	1(4.8)	7(33.3)
随机婚配	32	45.0	115	2(1.7)	3(2.6)	—	3(2.6)

由此可见，从优生学角度考虑，除了禁止近亲婚配外，一定要杜绝同病婚配和控制其生育子女，这不仅是预防本组疾病发生的有效措施，而且也是关系到提高中华民族健康素质的根本大事。

第四节　非遗传因素与精神发育迟缓

一、社会文化型精神发育迟缓

精神发育迟缓除了受医学因素影响外，还与非生物医学因素有关，包括社会、文化、家庭、心理等方面的因素。实际上，在所有精神发育迟缓患者中，仅少部分患者可发现医学上的异常，大部分是没有医学异常的轻度患者，这些患者被认为是多基因遗传、社会环境、文化教育、家族及心理等多因素综合作用的结果，并且还可能加上亚临床的生物医学因素，但是在所有这些因素中又没有一个因素特别突出，患者所涉及的

往往不是医学问题，而是教育问题。这类精神发育迟缓就被称为“社会-文化型”（social-cultural）或称为“文化-家族型”（cultural-familial）或“社会-心理型”（social-psychlogical）精神发育迟缓。这里的“社会”因素是指与“医学”因素相对而言的非医学因素。

人群的智商是一项呈正态分布的连续变量，是一个受多基因控制的遗传性状。在这一连续的生理性变量的较低一端，可以认为是多基因影响的精神发育迟缓，而与此不同，单基因突变所致的精神发育迟缓却造成非连续的、病理性精神发育迟缓。对双生儿和同胞智商的研究结果表明相同基因越多的个体，智能水平也越接近，有学者估计受多基因控制的智能水平的遗传率约为 60—70%。但是，同样的基因型在有利的或不利的环境条件下其表现型有一定范围的数量差异，称为“反应范围”(reaction range)，决定智商的基因型的反应范围为±10—12，所以影响智能水平的基因型最终表达的量不仅取决于基因型本身，也取决于环境因素。

对社会文化型精神发育迟缓的流行病学研究提示其发生与社会性因素的密切关系。几乎所有的研究都表明智商在50—55以下的中、重度精神发育迟缓的患病率在经济文化条件不同的社会阶层中没有差异，这类患儿大多可发现医学生物学方面的异常；但与此相反，社会文化型的轻度精神发育迟缓集中在经济文化条件差的社会阶层，而在条件好的阶层中极罕见。社会文化型精神发育迟缓的另一项流行病学特征是年龄分布，在学龄前儿童少见，学龄儿童患病率急剧增高，至青春期达高峰，而 15—19 岁后陡然下降，这一年龄特征提示社会文化型精神发育迟缓主要与教育因素有关，往往是由学校，而不是由医疗机构首先发现的。此外，流行病学研究还证实即使在低社会阶层中，这类精神发育迟缓也不是随机分

布在各个家庭，而是集中在母亲智商低的家庭中，据统计，智商为55—70的母亲的子女在12—14岁时表现轻度精神发育迟缓的可能性比一般人群高14倍。另一方面，经济文化条件也通过一些医学生物因素而影响了精神发育过程。例如在社会经济文化条件差的阶层中，无论生前、围产期或生后，儿童都处在一个比较容易暴露于有害因素的环境中，如神经系统感染、营养不良等，而且即使发生了脑的损害，又较难以得到及时充分的治疗与采取必要的康复措施，以便使损害减轻到最低程度。低出生体重与精神发育迟缓的关系是能够充分说明问题的。许多流行病学调查注意到低出生体重是精神发育迟缓的一项危险因素，但是，在社会经济文化条件良好的社会阶层中，除非出生体重在1 590g以下，不然低出生体重很少影响精神发育，但是在条件差的社会阶层中，低出生体重儿在5—7岁时发现精神发育迟缓者明显增多，这些被认为是生后良好的环境条件可以补偿，并与低出生体重可能有关的早期脑损伤。

不利的社会文化环境影响精神发育的另一个重要方面是"剥夺"，即在精神发育过程中，缺乏适当的环境刺激，以致造成精神发育迟缓，尤其是语言能力、注意力集中能力和社会适应行为方面的障碍。过去将发生在婴儿阶段的"早期剥夺"归因于缺乏持续的"母爱"，近年来，对动物和人类的研究结果表明在生后早期发育过程中，各个神经功能和精神过程的形成可能有各自的"关键发育阶段"，如果在这时缺乏与这一功能相应的感觉刺激，即"感觉剥夺"(sensory deprivation)，则能引起永久性的损伤。"关键时期"可能并不长，相当于树突形成和突触联系构成的阶段，这时缺乏相应的刺激，将造成不可回逆的损害，表现为精神发育迟缓或更为局限的功能障碍，如阅读或书写困难。在提供早期的感觉刺激方面，亲代(尤其母

亲)的作用是非常重要的，早期认知能力的发育对以后的学习效果会产生积累效应。实际上，在17岁进行智能检查时，其中50％的内容是在4岁以前形成的，30％是4—8岁间形成的，仅20％是在8—17岁间形成的；由此可见早期剥夺会产生严重后果。

社会文化因素对精神发育的影响是多方面的，其中"环境刺激"具有重要意义并被认为可产生远期效应。有学者更进一步把"环境刺激"具体化为"教育刺激指数"(educational stimulation index)，包括父、母的智商，教育与文化水平，对子女的态度等，如果把社会经济文化水平低的家庭按教育刺激指数再分为上、下两级，则可发现社会文化型精神发育迟缓集中在下级家庭中。

实际上，在社会文化型精神发育迟缓的患儿，很难把多基因遗传因素和社会文化等因素截然分开，在大多数情况下，两者是互相结合而起作用的。

二、产前、围产期及生后环境因素所致的精神发育迟缓

环境因素作用于胚胎及小儿的时间是决定神经病理改变的性质和程度的最重要因素，一般认为，人脑在生长最快的时期对各种损伤因素也最敏感。在胚胎23天以前，环境因素的损伤可造成严重的病变，致使胚胎流产；在胚胎23天至第3个月末，为器官发生的加速期，环境因素的损伤往往造成肉眼可见的畸形；自妊娠后期至婴儿早期，大脑树突分枝萌出，突触联接和髓鞘形成都很活跃，环境因素造成的神经病理改变往往不能用常规方法发现，却可表现为精神发育迟缓及其他神经、精神行为的异常。

近年来，许多学者注意到产前因素与围产期脑损伤的关系，更加强调查产前因素的影响。虽然在临床所见的较严重的精神发育迟缓患儿中，几乎1/2有围产期并发症的病史，但这与病理检查结果并不符合。Fraytag报告在严重精神发育迟缓患儿死后的病理检查结果中，83%可发现脑形态的异常。根据其病变性质来判断，其中1/2是生前就存在的，仅16%与异常分娩等围产期因素有关，24%为生后的环境因素损伤造成，10%发病时间不能肯定。这一结果表明：相当一部分临床上有围产期并发症的患儿，实际上在产前就已有病变存在。Ivanainen认为许多精神发育迟缓的患儿虽有围产期并发症的病史，但其中相当一部分患儿是由于产前因素造成的大脑损伤使患儿在围产期处于较脆弱的应激状态，从而容易发生各种并发症。因此，对精神发育迟缓患儿病史中的围产期并发症进行评价时必须持慎重态度。例如，Braun认为臀位产本身就可以考虑为产前胎儿受损伤的一个指证，因为可能因为胎儿期脑损伤造成胎儿肌张力异常使难以倒转为头先露的位置。造成产前脑损伤的环境因素包括感染（尤其是病毒感染，如巨细胞包涵体病毒，疱疹病毒，风疹病毒等）；营养不良（尤其蛋白质的严重缺乏及其他维生素、微量元素的缺乏，如碘缺乏造成胎儿脑发育障碍）；胎儿期的窒息等。

单纯的围产期并发症很少只造成精神发育迟缓，多数合并有脑性瘫痪等其他神经伤残。早产儿、未成熟儿容易发生缺氧、呼吸窘迫和脑室内出血，均可造成围产期脑损伤。但是，围产期脑损伤并不一定造成精神发育迟缓，因为处于发育阶段的大脑具有相当的可塑性，能通过许多途径表现出适应和代偿能力，许多学者都报告了同样的结果，即：围产期有缺氧、呼吸窘迫、窒息发作等造成脑损伤的因素，但日后精神发育却大多数正常，所以不能仅根据新生儿或2岁以下的神经

系统和精神发育检查来预测日后的智能发育水平。在围产期的各项指标中，一般认为 Apgar 评分和极低出生体重(低于1 500g)对日后精神发育迟缓的预测有一定意义。

在生后可能影响精神发育的生物医学因素中，中枢神经系统感染和营养最值得重视。中枢神经系统的细菌性感染及脑炎等严重病毒感染对精神发育的不良影响是众所周知的，但是过去被认为是“良性”的某些病毒感染，目前发现也可能影响中枢神经系统的发育，例如一岁以下儿童肠道病毒感染引起的“无菌性脑膜炎”，其对精神发育的影响仍值得重视，16% 患儿不能完全恢复正常，有明确的神经系统异常表现；而 26% 的患儿可能有智商低等精神发育障碍的表现。生后1—2 年内，尤其生后数月内的严重营养缺乏，主要是蛋白质和某些 B 族维生素的缺乏，也会造成中枢神经系统不可逆的损伤，表现为轻重不等的精神发育迟缓。

(王　枢　张宗昊)

第九章　代谢障碍与精神疾患

自 Garrod 在1908年首先描述了4种先天代谢异常至今已发现2 000种以上与人类代谢有关的基因突变。在目前已阐明的170余种酶缺陷病中，约70种造成不同程度的脑损伤，有精神或行为异常的表现。

代谢障碍导致的病种甚多，可以有氨基酸代谢障碍（如苯酮尿症、枫糖尿症、Hartnup 病、同型胱氨酸尿症、高氨血症等）；糖代谢障碍（如半乳糖血症、糖元累积病、先天性胰岛素 α 细胞缺如等）；脂质代谢障碍（如家族性黑朦性白痴 Niemann-Pick 病、Gaucher 病、脑胆固醇增多症、家族性脂蛋白缺失等）；核酸代谢障碍（如 Lesch-Nyhan 综合征）和粘多糖增多症等。

第一节　氨基酸代谢障碍

氨基酸的先天代谢障碍可分为两大类，一类为酶的缺陷，使氨基酸的分解代谢被阻滞，另一类为氨基酸吸收转运系统的缺陷，但后一类较少见。先天性氨基酸代谢障碍大多数有进行性脑损伤，主要表现为精神发育迟缓。当代谢阻滞的氨基酸在脑组织内浓度异常增高时，不仅其本身及其前体、旁路代谢产物在脑组织中蓄积而产生毒性作用，并且也影响其他氨基酸的代谢及向脑内的转运，结果，脑的蛋白质合成减少，脑的细胞呼吸和髓鞘生成受影响，神经递质的代谢发生障碍，出现精神症状。在遗传方式上，除了个别情况外，均为常染色体隐性遗传。

一、苯酮尿症

(phenylketonuria, PKU)

苯酮尿症为较常见的一种氨基酸代谢障碍，临床主要表现为精神发育迟缓和癫痫，实验室检查可发现血中苯丙氨酸增高，尿中排出苯丙酮酸及其他异常代谢产物。不同民族和地区的发病率有所不同，爱尔兰高达1:4 500，而芬兰仅1:100 000—300 000，日本为1:60 000，北美为1:10 000—15 000。北京医科大学1985年报告我国11个省市20万新生儿筛查结果为1:16 500。

发病机理 苯丙氨酸(以下简称 Phe)是必需氨基酸。在体内由 Phe 羟化酶作用变为酪氨酸，再进一步在其他酶的作用下转化而生成多巴、多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素及黑色素等。Phe 的羟化作用除需要酶外，还需要四氢蝶啶，后者是二氢生物蝶呤在二氢叶酸还原酶作用下生成的，四氢蝶啶参与 Phe 羟化酶的作用后变为二氢蝶啶，再由二氢蝶啶还原酶作用重新生成四氢蝶啶。PKU 大多因为 Phe 羟化酶的缺陷，称为典型 PKU，但是近年来发现一些 PKU 患者的 Phe 羟化酶活性正常，而二氢蝶啶还原酶有缺陷，根据生化缺陷的不同，目前已将能引起高苯丙氨酸血症的代谢障碍分成8类，列于表9-1。

PKU 患儿发生精神发育迟缓的机制尚不完全清楚。高浓度的 Phe 及其异常代谢产物对神经系统产生毒性，直接影响维持正常精神活动的分子系统。例如，5-羟色胺的代谢途径受影响，使脑内5-羟色胺含量减少，可能直接与精神发育迟缓有关。其他单胺类神经递质的代谢不平衡也可能具有一定意义。Giovannini 于1987年报告 PKU 患儿血小板的5-

表 9-1　高苯丙氨酸血症分类

分型	病　　名	生化缺陷	精神发育迟缓	100ml 血中 Phe 含量(mg)	治　　疗
I	典型 PKU	Phe 羟化酶缺乏	+++	>20	低 Phe 饮食
II	持续性高 Phe 血症	Phe 羟化酶活性降低	一或+	4—20	不须治疗或控制 Phe 摄入
III	一过性轻度高 Phe 血症	Phe 羟化酶成熟延迟	—	开始 20 左右，后渐降至正常水平	不须治疗
IV	新型 PKU	二氢蝶啶还原酶缺陷	++ 惊厥	20左右	多巴 5-羟色氨酸
V	二氢生物蝶呤功能障碍	二氢生物蝶呤合成缺陷	一或+ 运动障碍	不定 可达 20 以上	多巴 5-羟色氨酸
VI	持续性高 Phe 及高酪氨酸血症	不明，可能为酪氨酸代谢障碍	— 运动障碍	10 左右	减少 Phe 摄入
VII	一过性新生儿酪氨酸血症	P-羟苯丙酮酸氧化酶受抑制	—	4—12	维生素 C
VIII	遗传性酪氨酸血症	苯丙酮酸或酪氨酸代谢障碍	—	2—8	限制酪氨酸摄入或加用谷胱甘肽注射

羟色胺和去甲肾上腺素的含量均小于对照组，而血浆含量与对照组没有差异，作者认为单胺类递质的合成减少可能是 PKU 患儿发生脑损伤的一个重要原因。也有作者认为精神发育迟缓与 Phe 浓度过高造成的谷氨酸-γ-氨基丁酸系统代谢紊乱有关。Phe 过多还可能干扰其他氨基酸的代谢，不仅使脑内蛋白质合成水平降低，并使髓鞘生成发生障碍。已发现 PKU 患儿脑组织的糖酵解和脂质代谢也都有异常。所以，PKU 患儿精神发育迟缓的生化机制可能是多方面的，但是，作为单胺类神经递质的前体，苯丙氨酸和酪氨酸代谢障碍对递质系统的影响是不可忽视的。

临床表现　典型 PKU 最重要的症状就是精神发育迟缓。如生后未给予治疗，一般数月后出现明显的精神发育迟

缓，至儿童期绝大多数患儿均有较显著的精神发育迟缓表现，有作者报告 96—98%的未经治疗儿童患者智商在50以下，但也有作者认为仅 96% 未经治疗儿童智商在 70 以下。一岁以后，运动发育迟滞也日益突出，不仅说话、行走都延迟，而且有多动、激惹不安和攻击性行为、情绪不稳定等精神症状，大约 60% 的患儿有行为异常。

虽然仅 1/4 的患儿有癫痫发作，但 80% 的 PKU 患儿脑电图异常，癫痫多在一岁后才开始。约 1/3 患儿有各种不同的运动障碍。

除精神和行为异常外， PKU 患儿生后不久就可能出现呕吐、喂养困难、湿疹、皮肤及毛发色浅，而且患儿具有特殊的鼠臭味，是尿和汗中排出苯乙酸等异常代谢产物所致。

值得注意的是，虽然 PKU 的许多症状和体征在经过有效的饮食治疗后都能得以纠正，但唯有精神发育迟缓是不可逆的，一旦出现，几乎不可能再有改善。

遗传学 群体筛查结果表明人群中非典型 PKU 的高苯丙氨酸血症并不少见。在上表中所列的 8 类高苯丙氨酸血症中，除第 VI 型可能是性连锁遗传外，其余均为常染色体隐性遗传。典型 PKU 是苯丙氨酸羟化酶基因缺陷所致，这一基因已定位于人类 12 号染色体（12 q 22 → 12 q 24.1），并已证实典型 PKU 并不是由于这一基因的缺失，而是碱基对的微小变异所致。目前虽然还不能用基因图分析方法直接检测出缺陷的基因，但已可能通过限制性片段长度多态性（RFLPs）和连锁分析方法对基因携带者及胎儿进行检测。上海市儿童医院已将这一方法成功地应用于典型 PKU 的家系分析和产前诊断。新型 PKU 是由二氢蝶啶还原酶缺陷所致，这一基因已被定位于人类 4 号染色体的短臂上（4 q 1），由于该酶缺陷能表现出剂量效应，所以杂合子可以通过酶活性的检测而发

现。V型 PKU 一直被认为主要见于白种人，但是台湾省1987年报告在4 744名精神发育迟缓的学龄儿童中发现3名PKU患儿，其中一名证实为二氢生物蝶呤合成酶缺陷，台湾省1984—1986年对39 612名新生儿进行筛查，发现一名 PKU 患儿也是二氢生物蝶呤合成酶的缺陷，该作者还报告自1982年以来，在台湾省有17名儿童被诊断为 PKU，其中9名（53%）为二氢生物蝶呤合成酶的缺陷，大多数有严重的神经精神症状，所以，V型PKU 在中国人可能并不少见，值得重视。

诊断 三氯化铁试验和2，4-二硝基苯肼试验可检测尿中的苯丙酮酸，但不适用于新生儿筛查，因出生后4周患儿尿中才会出现苯丙酮酸。Guthrie 细菌抑制法测定血中苯丙氨酸含量是目前国内外应用最广泛的新生儿筛查方法，方法简易，结果可靠，凡发现苯丙氨酸含量小于4 mg% 者，都应复查确诊，并用荧光法等更精确的手段来证实诊断。随着重组DNA 技术的发展，限制性片段长度多态性（RFLPs）和其他分子遗传学方法（如体外基因扩增法，即 PCR 技术）已应用于临床诊断。

防治 要防止精神发育迟缓，最重要的因素是治疗的时机。只有出生后立即开始有效治疗，才可避免精神发育迟缓，如生后6个月才开始治疗，大多无效，有学者认为最迟不得超过出生后3个月开始治疗。可选用低苯丙氨酸乳制品（如美国的 Lofenalac）或无苯丙氨酸乳制品作为患儿蛋白质主要来源，此外，还要加用其他低蛋白食品或乳类，因为在各种含蛋白质丰富的食物中，牛乳含苯丙氨酸较少（约为170mg/100g），而含量最少的是人乳（成熟乳仅41 mg/100g），所以在没有条件得到低苯丙氨酸乳制品的条件下，宜采用人乳喂养。在进行饮食治疗期间，应定期复查血中苯丙氨酸含量，作为

调整苯丙氨酸摄入的依据。一般认为应将血苯丙氨酸维持于5—10mg% 的水平，如含量过低，不仅影响机体蛋白质合成，而且会出现各种并发症，甚至死亡。Loo 等 1987 年报告了一种新的饮食治疗方案，在控制蛋白质摄入的同时，补充 L-精氨酸和泛酸钙，可有效地降低 Phe 血浓度，并可使精神和行为异常有所改善，在没有条件得到低苯丙氨酸乳制品的情况下，值得试用。由于新生儿筛查的推广和早期开始有效治疗，一些苯酮尿症女性患者可能健康成长至生育年龄，而这些患者在 5—8 岁后已停止饮食治疗。但是近年发现这些女性患者虽然本身并无精神发育迟缓表现，但她们所分娩的婴儿却表现有小头畸形、精神发育迟缓、先天性心脏病和低出生体重，即便在孕期严格限制苯丙氨酸的摄入，胎儿仍难幸免。Cockburn 等 1987 年发表了一项国际性协作研究的结果，说明必须在受孕前就开始严格限制苯丙氨酸摄入，尤其在妊娠最初 3 个月内，才能预防娩出异常婴儿，并且认为孕期母亲苯丙氨酸血浓度与新生儿的头围和体重有密切关系，血 Phe 浓度每增高 200 μmol/L，则头围减小 0.7 cm，出生体重下降 150g。Cohen 等的研究结果表明母体苯丙氨酸血浓度约为胎儿的 1/2，所以必须在孕期将母体苯丙氨酸血浓度始终控制在 8 mg% 以下，才能避免胎儿血浓度超过 16 mg%，不致于发生精神发育迟缓。新型苯丙氨酸的治疗用左旋多巴和 5-羟色氨酸，效果多较满意。

二、枫糖尿症
(maple syrup urine disease, MSUD)

枫糖尿症是支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)先天代谢障碍，使血中和尿中这些氨基酸及相应酮酸排出增多，

尿呈特殊的枫糖味，故称枫糖尿症。MSUD 较少见，在白种人的发病率为1:12—29万，其他种族也有报告，我国1986年在北京和香港已有3例报告。

发病机理 支链氨基酸在体内首先由转氨酶作用变为酮酸，然后经过氧化脱羧进一步分解。MSUD 就是由于酮酸脱羧酶的缺陷，使体内支链氨基酸及其酮酸衍生物蓄积，从而对脑组织产生损伤作用。代谢物对脑损伤的机制可能是多方面的：干扰氨基酸向脑内的转运并抑制蛋白质的合成；干扰神经递质的代谢，尤其是γ-氨基丁酸和5-羟色胺系统（这些递质与精神和行为是密切相关的）；以及抑制髓鞘发育等。

临床表现 根据症状的不同，可分为典型、间歇型、轻型和维生素 B_1 有效型。各型均可有程度不同的精神发育迟缓。典型患儿生后数天出现严重症状，多在2—4周内死亡，存活病儿日后发生严重精神发育迟缓，并伴运动功能障碍。间歇型多在生后数年由于感染、摄入高蛋白饮食、外伤或手术等应激因素而诱发，精神发育一般正常，仅少数患儿表现有轻度精神发育迟缓，轻型患儿可能为轻度，少数患儿为中度。维生素 B_1 有效型也仅表现轻度精神发育迟缓。除精神发育迟缓外，各型 MUSD 均可有惊厥发作、共济失调、运动和行为异常等神经系统表现，它可出现低血糖、酸中毒等，重者昏迷、死亡。

遗传学 MSUD 为常染色体隐性遗传。通过对病儿双亲的白细胞或培养的成纤维细胞测定支链氨基酸和支链酮酸变为 CO_2 的量，可以对杂合子进行检测，其生成 CO_2 的量为正常人的50%。MSUD 具有明显的遗传不均一性，DNA 杂交互补实验证明这是由于同一基因位点上不同的缺陷所致。

诊断 临床上发现尿的特殊气味可提供诊断线索，但是无气味时并不能排除诊断。尿的三氯化铁试验和2，4-二硝基苯肼试验可作筛查，但血和尿中代谢产物的测定有赖于层

析法和气相色谱法。白细胞、成纤维细胞和羊水细胞均可作酶活性测定，以检出致病基因携带者及进行产前诊断。

防治 饮食治疗可有效地防止精神发育迟缓及其他临床症状的出现，饮食治疗即限制3种支链氨基酸的摄入，可选用特殊乳制品，不然难以控制支链氨基酸的摄入。开始治疗越早越好，生后一周内开始治疗，精神发育可达正常水平，一个月后才开始治疗者则难免精神发育迟缓。任何 MSUD 患儿都应试用大剂量维生素 B_1 治疗，以观察疗效。

三、同型胱氨酸尿症
(homocystinuria, HC)

由于含硫氨基酸的代谢障碍，除精神发育迟缓外，还可表现骨骼异常、晶体脱位、血栓形成等。HC 较少见，McKusick 估计其发病率约为1:4.5万，不同地区和种族差异较大，日本为1:14.6万，我国尚无发病率资料，但已有不少病例报道。

发病机理 根据生化缺陷的不同，HC 可分为3型：合成酶型，是由于胱硫醚合成酶的缺陷引起，最多见；血和尿中的胱氨酸和蛋氨酸均蓄积；转移酶型，是由于甲基四氢叶酸——同型半胱氨酸甲基转移酶的缺陷引起，可能并不是酶蛋白本身的缺陷，而是其辅酶(维生素 B_{12}) 的代谢缺陷；第三型为还原酶型，为甲烯四氢叶酸还原酶的缺陷。

临床表现 主要累及4种器官：眼、骨骼、中枢神经系统和血管。中枢神经系统受损主要表现为精神发育迟缓和惊厥。一般在1—2岁就出现精神发育迟滞，一岁后才能独坐，2岁后才能行走，而且步态蹒跚不稳。精神发育迟缓的严重程度变化较大，智商自30—75不等，一般说来，其程度较 PKU 为轻。但不同作者报告的 HC 患儿中，精神发育迟缓

的发病率有较大差异，一般认为80%患儿有不同程度的精神发育迟缓，但Mckusick和澳大利亚的一组病例均为50%左右。另一点值得注意的是HC患儿及其亲属中精神分裂症、严重行为障碍及其他精神病的发生率都比较高，尤其是精神分裂症，在HC患者、其父（母）亲或其他直系亲属中发生的情况已屡有报道。HC的纯合子和杂合子容易患精神分裂症及其他精神病的倾向还须要进行深入的观察。

遗传学 HC为常染色体隐性遗传。但至今所报告的HC患者家族成员中精神分裂症患者多集中在患儿的母系家族中，集中在父系家族的报告极少，这一现象还有待深入研究。

诊断 根据临床表现疑及HC的患儿，可用硝普钠检测尿中的同型胱氨酸作为过筛。酶活性测定可用肝活检组织、培养的成纤维细胞或植物血凝素刺激的淋巴细胞进行，用这些方法也可检出杂合子。测定羊水细胞的酶活性进行产前诊断已屡有报道。新生儿筛查在欧美和日本已较大规模的开展，主要方法为测定尿中同型胱氨酸和血中蛋氨酸。

防治 合成酶型主要治疗方法为限制蛋氨酸的摄入和给予大剂量维生素 B_6。低蛋氨酸饮食可防止临床症状的出现，并增加胱氨酸的摄入。维生素 B_6 每日服150—500mg，以盐酸吡哆辛效果较佳。对转移酶型和还原酶型患儿，大剂量维生素 B_6、B_{12} 和叶酸可能见效。

四、高 氨 血 症
(hyperammonemia)

高氨血症是一组伴有血氨增高的多种遗传代谢病，由于尿素循环中某一种酶的先天缺陷使氨不能正常地合成尿素，从而在血中蓄积，对脑产生毒性作用。

发病机理 至少有5种酶参与尿素循环，缺陷的酶不同，则代谢障碍的步骤也不同，但均产生程度不等的血氨增高。现将高氨血症的主要5个类型列于表9-2。

表 9-2 高氨血症类型

病 名	酶缺陷	血和尿中蓄积的氨基酸
高氨血症 I 型	氨甲酰磷酸合成酶	甘氨酸
高氨血症 II 型	鸟氨酸氨甲酰基转移酶	—
瓜氨酸血症	精氨琥珀酸合成酶	瓜氨酸
精氨琥珀酸血症	精氨琥珀酸裂解酶	精氨琥珀酸
精氨酸血症	精氨酸酶	精氨酸等

临床表现 各型高氨血症血氨均可极度增高，一般100 ml 血液中氨基酸均在200 μg以上，甚至高达1mg，同时有不同程度氨中毒表现。病情可呈间歇性，但任何一型均可表现有精神发育迟缓，并且进行性加重。患儿在摄入高蛋白饮食后可发生呕吐、嗜睡、共济失调、惊厥，甚至昏迷、死亡。Bachmann 1987年报告126例尿素循环先天性障碍病儿，认为高氨血症的最初表现为喂养困难、呕吐、嗜睡和肌张力减退。

遗传学 除高氨血症II型为性连锁显性遗传外，其余各型均为常染色体隐性遗传。至今报告的高氨血症II型家系都符合性连锁显性遗传的特征。瓜氨酸血症的缺陷基因已定位于人类9号染色体上，精氨琥珀酸血症的基因缺陷定位于人类7号染色体的长臂。

诊断 根据临床表现和血氨增高仅可作出初步诊断，必须排除其他先天代谢障碍引起的继发性高氨血症，如鸟氨酸血症、酮性高甘氨酸血症、有机酸血症等。各型高氨血症的确诊有赖于对血细胞、肝活检或皮肤成纤维细胞进行酶活性的测定。但应尽可能避免剖腹取肝活检，因患儿可能死于手术应

激造成的高血氨危象。产前诊断仅限于胞浆酶的测定，而线粒体酶(如鸟氨酸氨甲酰基转移酶)尚不能进行产前诊断，后者可通过判断胎儿性别决定是否须要中止妊娠。新生儿筛查在一些国家已大规模开展，主要限于生后数周的婴儿，测定血氨和血氨基酸分析，方法虽然有很多种，但大多比较复杂昂贵。最近，Fujimura 报告一种可以用滤纸血片进行荧光呈色反应的简易过筛方法，可用于若干型高氨血症的筛查。

防治 一般在明确诊断后即应适当限制蛋白质的摄入，以1—1.5 g/(kg 体重·日)为宜。应以血氨水平作为调节蛋白质摄入的依据。其他治疗原则为促进肾和肾外途径对尿素前体及其他中间代谢产物的排泄；并用药物治疗残余的尿素循环酶的活性，如口服 Carbamoylglutamate；最近有人应用苯甲酸钠降低血氨水平，但长期用药的毒性作用还有待研究。

第二节 溶酶体病

溶酶体病是指溶酶体内某种酶的先天缺陷，使基质不能分解，在细胞内大量蓄积而最后使细胞功能严重受损的疾病。溶酶体病至今已发现 30 种以上。溶酶体是一种细胞器，是细胞的消化器官，溶酶体内有 50 余种水解酶，特异性地分解糖蛋白、脂蛋白、多糖、粘多糖、核酸和脂类。这些酶是由胞浆中的核蛋白体所合成，然后被包围在溶酶体中，借溶酶体膜与胞浆隔离开，以免水解酶与胞浆接触。每一种溶酶体病的发病率均不高，但加在一起则每万名新生儿中约有几例患儿。

发病机理 过去根据所蓄积的不同基质将溶酶体病分为脑脂质沉积病 (cerebral lipodoses)、粘多糖病 (mucopoly saccharidoses)、粘脂病 (mucolipidoses) 和糖原病 (glycogenoses) II 型等。但是近年来，根据发病机理，将溶酶体病

分为4类（Durand，1987）：

1. 酶的合成过程障碍　这类溶酶体病的酶活性减低或缺乏，而酶的数量不一定减少，用常规的免疫学方法也不能检测出酶分子的异常，但这些酶蛋白分子的活性却明显异常；如糖蛋白病、鞘脂病、粘多糖病等。

2. 溶酶体功能障碍　酶在胞浆合成后不能转运到溶酶体中，而是被排泄到细胞外，使溶酶体功能发生障碍。胞浆中合成的酶蛋白分子必须接上甘露糖-6-磷酸残基才能被转运到溶酶体内，而这一过程需要有N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶的作用才能完成，当此转移酶缺陷时，酶蛋白分子就不能被转运到溶酶体内；这一类溶酶体病包括粘脂病II型（I型细胞病）和III型（假型 Hurler 病）。最近还发现N-乙酰氨基葡萄糖磷酸二脂酶的缺陷也会使酶蛋白分子合成后的加工过程发生障碍，结果使合成的酶蛋白分子也不能被转运到溶酶体内，而在胞浆中很快发生降解；这一类溶酶体病包括糖原病 II 型、GM_2 神经节苷脂病的部分病例、婴儿型 GM_1 神经节苷脂病、和部分异染性脑白质营养不良。

3. 溶酶体酶的活化因子先天缺陷　这些活化因子多为蛋白质，这一类溶酶体病包括 GM_2 神经节苷脂病的 AB 变异型、异染性脑白质营养不良变异型和半乳糖涎酸病等。

4. 溶酶体酶运载系统的缺陷　溶酶体膜上特异性运载系统的先天缺陷，使相应的酶蛋白分子不能进入溶酶体，其作用基质则在溶酶体内蓄积，如 Salla 病、胱氨酸病、维生素 B_{12} 积累症等。近年来，不少学者还注意到多萜醇（dolichol）在溶酶体病发病机理中的地位，尤其注意到脑组织中多萜醇含量显著增高，认为与神经、精神症状密切相关，但 Sakakihara 于1987年发表的研究表明，多萜醇的蓄积可能是溶酶体功能障碍引起的非特异性改变。

临床表现 将临床比较常见的几种溶酶体病列于表9-3。溶酶体病的精神发育迟缓症状，严重程度差异较大，一般

表9-3 常见溶酶体病

	病 名	酶缺陷	精神发育迟缓	其它主要表现
脑脂质沉积病	GM_1神经节苷脂病	β半乳糖苷酶	+	
	GM_2神经节苷脂病	氨基已糖苷酶	+	
	GM_3神经节苷脂病	神经氨酸苷酶	+	
	Fabry 病	α半乳糖苷酶	−	末梢神经病，皮疹
	异染性脑白质营养不良	芳香硫酯酶A	+	
	球形细胞脑白质营养不良	β半乳糖苷酶	+	
	尼曼-匹克病（婴儿型）	鞘磷脂酶	+	
	（成人型）	鞘磷脂酶	−	肝脾大
	高雪病 （婴儿型）	β葡糖苷酶	+	
	（成人型）	β葡糖苷酶	−	肝脾大，骨畸形
粘多糖病	I型（IH，IS，I-HS）	α-L-艾杜糖苷酸酶	−或+	骨骼畸形，肝脾大
	II型（Hunter）	磺基艾杜糖醛酸硫酸酯酶	−或+	骨骼畸形，肝脾大
	III型（Sanfilippo）	硫酸乙酰肝素硫酸酯酶或其他酶	+	
	IV型（Morquio）	硫酸氨基半乳糖硫酸酯酶或其他酶	−	骨骼畸形，心脏症状
	VI型（Maroleaux-Lamy）	芳香硫酯酶B	−	骨骼畸形，肝脾大
	VII型（Sly）	β葡糖苷酶	−或+	骨骼畸形，肝脾大
粘脂病	I型	多种溶酶体酶	−或+	
	II型（I细胞病）	多种溶酶体酶	+	
	III型（假Hurler病）	多种溶酶体酶	−或+	关节挛缩，角膜混浊
糖原病	II型（Pompe）	α葡糖苷酶	−	心脏症状
糖蛋白降解缺陷病	岩藻糖苷病	α岩藻糖苷酶	+	
	甘露糖苷病	α甘露糖苷酶	+	
	天冬氨酰葡糖胺尿症	天冬氨酰氨基葡糖苷酶	+	

说来，起病越早，则中枢神经系统表现越明显，不仅有精神发育迟缓，而且智能和运动功能呈现进行性倒退。脑脂质沉积病和主要影响脑白质的疾病(如白质营养不良)，精神发育迟缓很早就出现，并且智能和运动功能出现进行性衰退；而主要影响脑灰质的疾病(如神经节苷脂病)则多以惊厥发作为突出表现；还有少数脑灰质、白质同时受累的疾病(如尼曼-匹克病和高雪病)则除中枢神经症状表现外，还有肝脾肿大等其他系统的症状。脑脂质沉积病的精神发育迟缓多以进行性智能和运动功能衰退为特征，开始时肌张力减低，运动明显减少，对环境失去兴趣，反应迟钝，然后逐渐丧失已经获得的精神与运动能力。晚期不仅四肢运动功能丧失，并且不能竖头，吞咽无力，腱反射亢进，甚至呈现去大脑强直。除中枢神经系统外，眼科检查还能提供诊断线索：角膜混浊见于 Fabry 病；黄斑区樱桃红点见于 GM_1 和 GM_2 神经节苷脂病、尼曼-匹克病和异染性脑白质营养不良；视神经萎缩见于 GM_1 神经节苷脂病和各型脑白质营养不良。粘多糖病患儿尿中排出粘多糖的种类可能与不同器官受累程度有关，凡尿中排出硫酸乙酰肝素越多者，则精神发育迟缓也越严重。如 I 型和 II 型患者尿排出硫酸皮肤素和硫酸乙酰肝素，则可能有精神发育迟缓的表现。III 型尿中粘多糖全部为硫酸乙酰肝素，则精神发育迟缓症状严重，并且有明显的行为异常，多为活动过多及攻击性行为。粘脂病的分类至今不统一，有些学者将粘脂病及其他尿中排出寡糖的溶酶体病（如糖蛋白降解缺陷病等）合称为“寡糖病”。这类疾病多兼有脑脂质沉积病和粘多糖病的临床表现，多有精神发育迟缓，进行性的精神和运动功能的减退，晚期多成为痴呆。

遗传学 绝大多数溶酶体病均为常染色体隐性遗传，只有 Fabry 病和粘多糖病 II 型（Hunter）为伴性隐性遗传。

近年来，对一些溶酶体酶缺陷的基因定位已经明确，如β半乳糖苷酶的基因在人类3号染色体上，芳香硫酯酶B在5号染色体上，β葡萄糖苷酶在第7号染色体上。几乎每一种溶酶体病都具有较显著的遗传不均一性，这在诊断和遗传咨询时都值得注意。

诊断 诊断主要依靠临床资料提供线索。进一步诊断有赖于形态学检查发现包涵体或者生物化学检查证实有基质积累，尤其通过尿、血检查鉴定所积累的基质，对某些溶酶体病的分型有重要意义。但溶酶体病的确诊往往须对酶的活性进行测定，可用白细胞或培养的成纤维细胞进行。许多溶酶体病的杂合子可以通过酶活性测定而检出，杂合子的酶活性仅为正常人的一半左右，但是比患者高得多。产前诊断已成为溶酶体病遗传咨询的重要组成部分。从理论上说，只要肯定是酶缺陷引起的溶酶体病均可进行产前诊断，过去多通过羊水穿刺，培养羊水细胞测定酶活性，近年来在妊娠初3个月内采取绒毛进行酶活性测定，更为安全方便。但国内外学者都发现，不同取样部位对酶活性测定结果有很大影响，1987年 Fukuda 报告了多种溶酶体酶在羊水细胞和绒毛细胞中的活性，发现不同的酶在羊水和绒毛细胞中的差别各不相同，这在判断检查结果时应加以充分考虑。溶酶体病的脑损伤一般呈进行性加重，Philippart 1987年提出用诱发电位随访溶酶体病患儿，对判断脑损伤造成的神经、精神症状进展情况有一定价值。

防治 许多溶酶体病都试用了酶替代疗法，但是补充的酶蛋白在体内很快降解，而且反复补充又会引起免疫问题，存在很多困难。近年来个别溶酶体病虽试用骨髓移植，但也有许多问题有待解决。无论任何一种酶替代治疗，都不能减轻中枢神经系统的损伤，因为酶蛋白分子不能透过血脑屏障，故目

前对溶酶体病的防治仍以产前诊断为主，如发现是纯合子即应中止妊娠。

第三节 核酸代谢障碍

在各种先天性核酸代谢障碍中，以 Lesch-Nyhan 综合征的精神异常最明显，本节只讲述 Lesch-Nyhan 综合征（简称 LNS）。LNS 是由于次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HPRT）的完全性缺失所致，以精神发育迟缓、特异的自残行为、舞蹈样和强直性运动障碍，以及尿酸生成过量为特征。HPRT 的部分缺失表现为严重的痛风，但其中约有 20% 患者也有精神发育迟缓。LNS 在全世界各种族均有病例报告，我国也已发现若干病例。

发病机理 HPRT 的缺陷引起嘌呤代谢障碍，造成细胞内 5-磷酸核糖-1-焦磷酸的堆积，后者使嘌呤合成加速，并使腺嘌呤磷酸核糖转移酶活性增高。虽然对 LNS 的生化改变进行了大量研究，但至今对 LNS 所表现的精神、神经症状的发生机理仍未阐明。LNS 患者的尸体解剖没有发现特征性的神经病理改变。1987 年 Kelly 等用 ^{18}F 标记的脱氧葡萄糖对 LNS 患儿所作的正电子辐射扫描（PET）发现病变主要位于尾状核。

临床表现 患儿出生时正常，一般至 3—4 个月才表现精神和运动发育迟滞，2 岁后才出现其他神经、精神症状。LNS 的一个突出症状是强迫性的自残行为，一般在 2—16 岁间发生，患儿咬断自己的手指，嘴唇和颊粘膜，为防止咬伤，往往必须将患儿两手用布包住或强行固定，有时还不得不将牙齿拔去以免咬伤嘴唇及口颊。患儿痛觉并无障碍，但不能控制自己的自残行为，结果造成严重的而且是很痛苦的创伤。患儿

对两手的自残往往是不对称的，一侧上肢即使不给予固定也不会咬伤，而另一侧上肢一旦将保护的包布取下立即被咬伤。虽然其他任何原因引起的智力发育迟缓均可能出现咬手指的行为，但一般不会造成创伤。患儿也可能用其他方法自残，例如将手伸到转动的轮椅车轮中或在墙上猛撞自己的头部等。患儿对周围的人还可能发起攻击行为。患儿的自残和攻击行为的严重程度差异很大。这些异常行为随年龄的增长有所减轻。环境对患儿的行为也有影响，紧张和激动的环境往往使行为异常加重。年龄较大的患者可表现强迫自残的信念和自我控制之间的内心矛盾。精神发育迟缓在大部分 LNS 患儿为中度，智商在 39 至 65 之间，构音障碍和舞蹈样动作更限制了患者在进行智力检查时的表达能力。

遗传学 LNS 为性连锁隐性遗传。男性患者的致病基因来自杂合子的母体，后者可表现有嘌呤合成加速及高尿酸血症，却无临床症状。测定 LNS 杂合子的成纤维细胞的 HPRT 的活性，可发现明显低于正常，这是检出杂合子的最可靠的方法，如果测定杂合子的红细胞 HPRT，则发现酶活性正常。重组 DNA 技术已成功地用于 LNS 的诊断，自 1983 年 Jolly 报告用人类 HPRT 的 cDNA 进行限制片段长度多态性分析以来，至 1987 年已有报告用限制性内切酶 Pst I、Taq I、Msp I、BamHI 等进行片段长度多态性分析的报告。Kelly 和 Palella 在 1987 年还报告了在他们已建立的 cDNA 文库中，有一段 1 200 bp 的突变 HPRT 的 cDNA 可用来直接检测 HPRT 突变基因。虽然 LNS 为性连锁隐性遗传，但也有女性患者的报道，Ogasawara 对一例女性患儿及其无症状的双亲用重组 DNA 技术进行检查的结果表明这一患儿来自母源的X染色体上的 HPRT 基因缺失，而来自父源的 X 染色体上的 HPRT 基因特异性失活。

诊断 根据精神发育迟缓和自残行为可考虑 LNS，但对于临床症状较轻的患者则有一定困难。血或尿的尿酸定量可作为初步筛查，但对患者的确诊有赖于酶活性测定，可取肝活检、红细胞、淋巴母细胞或成纤维细胞培养。关于杂合子检出前文已述及，可进行酶活性测定或 DNA 重组实验。羊水细胞培养可进行产前诊断，用酶活性测定法不仅可诊断半合子的男性患儿，也可诊断杂合子的女性携带者。在没有条件进行酶活性测定的情况下，产前诊断主要依靠胎儿性别判定，如为男性胎儿，则应中止妊娠，女性胎儿则可保留。

防治 对 LNS 的治疗目的主要有两点：①减少尿酸的合成并促进其排出 目前已可用药物治疗，Allopurinol 可使血尿酸降至正常水平。②改善中枢神经系统的功能 至今没有疗效肯定的治疗方法，虽临床上曾试用一磷酸鸟苷、一磷酸腺苷、腺苷酸、2,6-二氨基嘌呤、叶酸、镁盐等，但均无效。对 LNS 目前主要的预防措施仍是产前诊断，防止 LNS 患儿的出生。

第四节 过氧化酶体病

过氧化酶体病是最近几年才提出的一类遗传代谢病。过氧化酶体是一种细胞器，存在于一切真核细胞，其功能比较复杂，除了过氧化氢酶和其他氧化酶外，目前已知人类的过氧化酶体还具有其他重要功能，如：超长链脂肪酸（22 个碳原子以上的长链）的氧化，醚磷脂（ether phospholipids）和胆酸的生物合成，植烷酸和二羧酸的分解代谢等。过氧化酶体结构和功能的先天性缺陷称为过氧化酶体病。1986 年 Moser 和 Schutgens 提出将过氧化酶体病分为 3 类：①组织中过氧化酶体完全缺乏，表现为过氧化酶体的各种功能全面受损，如 Zellweger 综合征、婴儿型 Refsum 病和新生儿型肾上腺脑

白质营养不良。②组织中过氧化酶体结构异常，过氧化酶体的功能仅部分损害，如肢带型点状软骨发育不良，只是醚磷脂和植烷酸代谢发生障碍。③过氧化酶体结构正常，只表现有某一种功能的障碍，如无过氧化氢酶血症（acatalasemia）、成人型 Refsum 病、性连锁遗传型肾上腺脑白质营养不良等。目前已经证实，在人类至少有 4 对基因的产物对过氧化酶体的装配过程来说是必须的。大多数过氧化酶体病造成多发性脑损伤，表现有精神发育迟缓或其他精神、神经症状。

一、Zellweger 综合征

又称脑-肝-肾综合征（cerebrohepatorenal syndrome）。比较少见，在不同种族均有病例发现。

发病机理 过去曾认为是由于线粒体中氧化呼吸链的缺陷，目前已明确是先天性过氧化酶体的缺陷造成，虽然许多酶都可能与本病有关，但近年来许多学者认为过氧化酶体内的 β 氧化酶系统的缺陷可能比较重要。虽然酶的合成没有障碍，但合成后的蛋白质加工、修饰过程可能有缺陷，所以酶蛋白很快降解，β 氧化酶系统的缺陷造成超长链脂肪酸在组织内蓄积，可能是致病机理之一。但是，本病除 β 氧化酶系统外，还可能具有多种酶缺陷，1987 年 Suzuki 发现本病患者的过氧化酶体膜上有两种多肽可能与过氧化酶体膜的完整性及其酶功能的变化有关。过氧化酶体的生化缺陷造成脑形态的异常及精神发育障碍的机理目前还不清楚。

临床表现 Zellweger 综合征最突出的脑症状就是精神发育迟缓，包括运动功能的发育障碍。胎儿宫内生长不良，生后表现严重肌张力减低，不能吸吮，吞咽困难，反射消失，可有惊厥，容貌奇特：前额低平、牛眼、青光眼或先天性白内障及

肝大。患儿多在婴儿期死亡。少数存活至一二岁以上。患儿精神发育迟缓表现为中、重度，不少为痴呆。

遗传学 Zellweger 综合征为常染色体隐性遗传。文献中报告的病例男女各占50%左右，近亲婚配的子代发病率高。目前尚不能准确地检出杂合子。

诊断 根据临床表现诊断并不太困难，实验室检查可发现血中胆红素增高，凝血酶原降低，血清铁增高，六氢吡啶羧酸（pipecolic acid）增高及超长链脂肪酸增多。这些生化改变都不能作为杂合子的检出指标。脑 CT 检查可发现小脑回或巨脑回畸形、胼胝体发育不良等先天发育异常；肝活检显示肝组织结构紊乱、门脉区纤维化和肝硬化，并可发现肝细胞内缺乏过氧化酶体；肾活检显示囊下小球囊肿（subcapsular glomerular cyst）及肾小管上皮细胞内缺乏过氧化酶体。目前 Zellweger 综合征已有进行产前诊断的报告，但在有家族史的孕妇，胎动减少也可能是胎儿受累的一个证据。

防治 至今缺乏有效的治疗方法，所以主要靠产前诊断和遗传咨询，对患病胎儿中止妊娠。

二、肾上腺脑白质营养不良
(adrenoleuko dystrophy)

肾上腺脑白质营养不良简称 ALD，又称嗜苏丹性脑白质营养不良，一般情况下是指性连锁遗传型的 ALD，所以又称为伴性遗传 Schilder 病或称 Schilder-Addison 病。过去认为本病是一种脂质代谢病，现在明确也属过氧化酶体病。本病在国内外均有不少病例报告，各种族均有发生。

发病机理 组织内过氧化酶体功能的缺陷造成体内超长链脂肪酸代谢障碍而蓄积，主要累及脑和肾上腺，大脑白质广

泛脱髓鞘，肾上腺皮质萎缩。

临床表现 一般3—14岁起病，患儿可同时具有中枢神经系统症状及肾上腺皮质功能不全的表现，但也可能只具有其中一方面的症状，甚至在同胞中，也可能有的只有神经系统表现，而其兄弟却只有肾上腺皮质功能不全的症状。神经系统表现中最多见的是精神发育迟缓及行为异常，精神症状呈进行性加重，智能和运动功能逐渐倒退，最后呈痴呆和去大脑强直。患儿也可有皮质盲或其他运动功能障碍。在晚期可出现惊厥，多在起病后5年内死亡。

遗传学 ALD为性连锁隐性遗传，患者为男性，患儿的兄弟或舅父可能患病。目前已可测定长链脂肪酸以检出致病基因携带者。

诊断 除临床表现和家族史外，实验室诊断也有重要意义。检查肾上腺皮质功能减退最可靠的方法是ACTH刺激试验，即使临床上没有肾上腺皮质功能减退症状的ALD患儿，ACTH刺激试验也可显示异常，对诊断有一定价值。近年来，测定血中超长链脂肪酸对诊断有重要意义，并可发现26个碳原子的长链脂肪酸与22个碳原子长链脂肪酸比例增高。自1985年以来，日本学者已开始使用滤纸干血片测定血长链脂肪酸，测定方法简便易行。通过对培养的羊水细胞测定长链脂肪酸可进行产前诊断。由于临床表现的复杂多样，凡有进行性精神发育迟缓表现和(或)肾上腺皮质功能减退的患儿均须排除ALD。

防治 虽然临床试用肾上腺皮质激素、ACTH，以及血浆交换、饮食内控制长链脂肪酸摄入、骨髓移植等多种治疗措施，效果却全不肯定。主要依靠遗传咨询和产前诊断，及时中止妊娠来加以预防。

（张宗昊）

第十章　染色体异常与精神障碍

第一节　人类染色体

染色体（chromosome）是任何生物，包括人类在内的遗传物质的载体。它是一种具有特殊结构，特殊个体性，以及特种功能的小体，在细胞分裂过程中可以清楚看到。于 1888 年 Waldeyer 把它定名为"染色体"，但事实上早在 1848 年，Hofmeister 在研究紫鸭跖草（*Tradescantia*）的花粉母细胞时，已发现并描绘这种细胞器的具体图形。

关于人类染色体的最早资料首推 1891 年 Hansemann 的工作，他在观察人体睾丸组织时，发现 3 个细胞中的染色体数目分别为 18，28 和 40。此后 Painter（1921、1923）认为人类染色体数目为 48，直到 1956 年，随着技术方法的改进，Tjio 和 Levan 才真正搞清人类染色体为 46 条，从此人类细胞遗传学的研究才迅速进展。

一、人类染色体的特征

每一个物种一般都具有一定数目和一定形态的染色体，并且每代保持恒定。人类染色体数 46 条，23 对。其中 22 对为常染色体，一对 XY 为性染色体，正常男性为 XY，正常女性为 XX。

每一条染色体都由两条染色单体借一个着丝粒连接，形成了染色体的二个臂，若着丝粒不在中央，可区分为长臂（q）和短臂（p）。根据着丝粒位置不同，人类染色体的特征主要有三类：中部着丝粒染色体、亚中部着丝粒染色体和近端着

丝粒染色体。

为了了解人类细胞内染色体的特点，把全部染色体从显微镜下描绘下来或摄成相片，将相对染色体配成对子，按其大小顺序排列，就是所谓人体染色体组型（human chromosome karyotype)。原来各国学者的组型分析方法不同，造成混乱，1960年在美国 Denver 举行有关会议，作出人体染色体组型的统一命名方案，称为《Denver 国际体制》(Denver international system)。按照此体制，人体细胞中44条常染色体配成22对，按其大小顺序排列，用阿拉伯字母1—22作标记，两个性染色体用拉丁字母X和Y作标记。这样把全部染色体按其大小和着丝粒的位置分为如下7组：A组3对（1—3），B组2对（4—5），C组7对（6—12），D组3对（13—15），E组3对（16—18），F组2对（19—20），G组2对（21—22），X染色体列入C组，Y染色体列入G组。

1968年后 Caspersson 建立染色体显带技术，在第四届国际人类细胞遗传学会议上，制定了"人类显带染色体模式图和命名标准"。1976年 Yunis 创建染色体高分辨技术，并于1981年在巴黎会议上，确定了"高分辨染色体显带"命名的国际体制。大大促进人类染色体研究的进展。

对于正常人体，染色体数目和形态结构是恒定的，一旦染色体数目或结构发生改变，由于遗传信息变化，可造成严重的染色体疾病（chromosome disease)，常常可导致躯体和智能发育的障碍，现已查明有些原因不明的精神发育迟缓和精神疾病患者是染色体异常者。

二、人类染色体畸变类型

染色体数目的改变 正常人染色体数目46条，23对，称

为二倍体（diploid）；如果多一条或少一条，叫作非整倍体（aneuploid），比二倍体数目多的叫超二倍体（多体性），如三体性（trisomy）；比二倍体数目少的叫亚二倍体，如单体性（monosomy）。另一类染色体数目畸变为整倍体异常，又称多倍体（polyploid）。指细胞染色体成倍增加，如三倍体（triploid）等。

染色体结构改变 染色体可出现各种结构异常，常见为①断裂，染色体的长臂或短臂的断离。②缺失，染色体失去一个片段。③重复，染色体增加一个片段。④倒位，染色体片段作 180° 的颠倒，造成染色体内的重组。⑤易位，非同源染色体间相互交换染色体片段，造成染色体间的重组。如果两条近端着丝粒染色体在近着丝粒处断裂和融合，称为罗伯逊易位。⑥环形染色体，染色体两臂末端均断裂而丢失断片，继后两个残余末端相连而形成环形染色体。

以上染色体数目和结构的变异可以发生在常染色体上，也可发生在性染色体上。

嵌合体异常 同一个体内具有两种以上不同染色体核型的细胞，此现象叫嵌合，这种个体称为嵌合体（mosaic，或 chimera）。嵌合体可以为常染色体嵌合体或性染色体嵌合体。

第二节 染色体异常与人类的精神、行为障碍

人体染色体异常可引起智能障碍、性格异常、变态行为和精神疾患。其中常染色体畸变多见于躯体和智能发育障碍，而性染色体畸变不仅导致不同程度的智能低下，而且常伴有

异常行为和精神疾患。

一、智能障碍

常染色体畸变疾患 几乎许多常染色体畸变均可引起患者的智力低下，最典型例子是先天愚型（21-三体），其智能发育迟缓可以从痴愚到白痴患者缺乏抽象思维能力，仅少数者能接受教育学会简单词句。其他如18-三体综合征、13-三体综合征、猫叫综合征（5号染色体短臂缺失）、猫眼综合征（22号染色体长臂重复）、反先天愚型G（21号或22号染色体缺失）、Wolf 综合征（4号染色体短臂缺失），以及46，1r（环状1号染色体）；46，7q +（7号染色体长臂重复）；8-三体综合征；11-三体综合征等都是临床上表现严重智能障碍的染色体病。

性染色体畸变疾患 智能低下患者中各种性染色体异常比率显著高于一般群体，有人估计至少是一般人群的4—5倍。如XXY和XYY在男性精神发育迟缓者中占有1.08%和0.44%（Маринина，1981），而在一般群体中仅是0.11%和0.09%（Bell，1974）。

Klinefelter 综合征（47，XXY）者中，白痴与痴愚占2/10，轻度智能障碍占4/10，边缘性智能占3/10，正常智能者仅占1/10（浅香，1971）。而 XYY 综合征的智能往往属正常范围，一般为中下水平，也可上学读书，约10—15%有轻度智能障碍。Pasqualini 等（1957）报告31例 Klinefelter 综合征的平均智商（IQ）是82，对照组 IQ 为101；Griffiths（1971）报告12例 XYY 综合征的平均智商是95，对照组 IQ 为108，可见 XXY 和 XYY 的智能障碍的程度不同（冯志颖，1984）。

超雌综合征（47，XXX）不一定导致智能低下，但大约20％的患者有智能发育障碍，而且随X染色体增多，智能发育受损越严重，因此，48，XXXX综合征的女子几乎100％有智能发育障碍。

Turner综合征（45，XO）的智能障碍与其他性染色体异常相比程度较轻。主要表现为操作性智商低于言语性智商，并可能有立体形状盲（space-form blindness）的特征（浅香，1972）。

二、性格异常

性染色体异常者常可引起心理活动变化和性格异常。Klinefelter综合征患者可表现为幼稚情绪，胆怯，淡漠，孤独，难以合群，以及缺乏精力和信心。这可能与内分泌不足的生物学基础有关，因而又称之为"内分泌精神综合征"（endkrine psychosyndrom）。不过有的患者也可有相反的人格异常，出现高度兴奋性，语言增多，对周围人群抱有警惕性，甚至敌意。总之，由于生理上的变化，智能障碍，尤其性发育不全而引起自卑心理，加上社会环境等因素的影响，而形成特殊的个体特性。有人把Klinefelter综合征患者的异常性格称为"类宦官症性格"。

XYY综合征的性格特点也是幼稚，不成熟、被动、而且情绪易波动、具冲动性，缺乏忍耐性，以及自我防御能力差等，往往自幼患者就表现为不守纪律，学习成绩差、与父母及周围人之间缺乏感情和信赖，人际关系不良。极不稳定性和社会适应困难。

Turner综合征患者的性格是孤独，个性被动，有时因缺乏控制，容易发生冲动和做出幼稚行为。他们特别关心自己

的矮小身材，无月经或缺乏正常女性的性征，因而产生害羞和自卑感，另一方面 Turner 综合征患者仍属于女性，表现出爱好穿着，关心婴儿，喜欢男友，当达不到理想，可出现嫉妒心理。

三、变态行为

经调查表明在具有反社会行为的男性精神病人或犯罪者中 XYY 和 XXY 这两类染色体异常综合征的检出率明显增高，尤以 XYY 更为显著。Baker 等（1970）报告从监狱和精神病院的 876 人中，发现 9 例是 47，XYY，14 例是 Klinefelter 综合征。Nielsen（1970）报告，被收容的男性罪犯中 XYY 核型的发生率是 1.2%；Hook（1973）报告 XYY 的频率是 1.89%；Hamerton（1976）综合文献，在 3 852 例接受司法鉴定的男性精神病人中发现 80 例 XYY 和 46 例 XXY。Noel 等（1977）在 1 172 例反社会的男性中检出 22 例 XYY 和 13 例 XXY；Маринина（1981）在反社会行为的男性精神病人中 XYY 和 Klinefelter 综合征发生率分别为 0.70% 和 0.57%，前者明显高于后者(冯志颖，1984)。

XYY 和 XXY 者的犯罪类型以性犯罪和纵火罪的比率最高，暴力行为的发生率 XYY 者高于 XXY 者。鉴于上述现象，你一定会想到，犯罪行为难道取决于多了一条 Y 染色体或 X 染色体吗？究竟犯罪与染色体间有什么关系呢？

1961 年，Jacobs 因偶然的机会检查了一位儿子是先天愚型的暴力犯罪者，发现他多了一条 Y 染色体，1965 年正式报道 196 名犯有种种暴力罪行的精神失常者中 6.1% 的人有不正常染色体，其中 3.6% 是多了一条 Y 染色体，核型为 47，XYY。因此引起国际上关注，把这多余的 Y 染色体与暴力行

为联系起来，有人甚至称它为"犯罪染色体"。事实上，多了一条Y染色体者有导致反社会行为，但更多 XYY 或 XXY 者并没有反社会行为，说明"犯罪染色体"并不存在，犯罪不能说是遗传决定的。我们认为 XYY 和 XXY 者容易发生变态行为，可能与其智能偏低，缺乏判断能力，情绪易激动，性情孤独，性功能较低，以及不能自我控制和具有冲动性有关，在生物学改变的基础上加上不良环境影响而导致行为异常和反社会行为。

四、精 神 疾 患

精神疾病患者中，性染色体异常者发生率高于普通群体。1962年 MClean 研究 4 514 例精神缺陷患者的性染色体异常，在 2 607 例男性患者中有 28 例为性染色质阳性，其中具一个性染色质小体者 23 例，具 2 个性染色质小体者 4 例，具 3 个性染色质小体者 1 例，发生率为 10.7‰，而在 1 907 例女性患者中，8 例具两个性染色质小体，1 例为阴性，发生率为 4.2‰，说明无论是男性、还是女性患者，其性染色体异常发生率均超过普通群体。20 多年后，南光（1983）报告的结果同样是发生率增高，精神病院入院患者中 XXY、XYY、XXX 和 XO 核型的频率分别为 0.46%、0.12%、0.23%、0.03%；而新生儿群体中仅为 0.11%、0.09%、0.04% 和 0.003%。

除先天愚型外，性染色体异常往往是精神疾患中最多见的染色体病。

Klinefelter 综合征约 10—34% 伴有精神障碍，他们的精神症状既不同于典型的精神分裂症，也不同于典型躁郁症，形成一个特征性类型，常见为 4 类：①类精神分裂症型。精神症状表现为荒谬、缄默、违拗、胡言乱语、行为离奇，出现幻

觉妄想。幻觉以听幻觉为主；妄想可以是嫉妒、被害、物理影响，以及关系妄想。与典型分裂症鉴别诊断在于，本症病程是发作性，没有分裂症所特有的孤独症状、接触不良与人格衰退等。此外，有特征性的宦官样体征和性染色体异常。②类躁郁症型。以情绪变化为基础，情感兴奋高涨或抑郁低落，有时思维进行过速，言语增多，出现夸大妄想。③病态人格型。易于冲动，有反社会行为，往往作出一些不顾后果的攻击活动，并不知悔改。④其他型。包括类似反应性精神病、神经症，以及精神发育迟缓伴发的精神障碍。

Becker（1966）报道 50 名 Klinefelter 综合征，1/3 患者伴发精神疾患，其中躯体化 2 例，被动攻击性人格障碍 1 例，焦虑紧张状态 8 例，类抑郁症 2 例，类精神分裂症偏执型 2 例，性变态 4 例。Forssman 等（1963）在 1 625 名男性精神病患者中发现 10 例 Klinefelter 症。Pomeroy（1980）发现 2 例表现有思维被插入、被扩散等首级精神症状的 XXY 症。Caroff（1978）报告 1 例 XXY 型伴有双相情感性精神病表现。贾谊诚（1982）报告 2 例伴有发作性精神分裂症样症状群和 1 例伴有发作性躁狂样症状群的 Klinefelter 综合征；冯志颖等（1986）报告 5 例 XXY 型患者，过去均多次住过精神病院，曾被误诊为精神分裂症或躁狂症。

XXY 型伴有精神症状的基础可能与染色体畸变引起性腺—脑下垂体—下丘脑机能异常有关，再加上人格、智能和性发育不全，以及不良环境的影响等因子而发病（浅香，1979）。

XYY 型伴有的精神症状除了情绪不稳，冲动行为外，常见类精神分裂样症状。

Price 等（1966）从 197 例精神病患者中发现 9 例 XYY 型，其中 8 例智能低下，1 例虽然智能正常，但被诊断为精神分裂症。Тимофеев（1976）调查 4 446 例住院男性精神病人，

共发现 15 例 47，XYY 型和 3 例 46 XY/47，XYY 型嵌合体。在 15 例 47，XYY 型病例中有 5 例曾诊断为精神分裂症，随访 2—5 年后，4 例否定原来诊断，1 例诊断为非典型的精神分裂症。Sørensen 等（1977）报告 1 例诊断为“反应性类偏狂发作”的 XYY 型。Baker 等（1970）报告 7 例有犯罪史的 XYY 型患者，3 例是精神分裂症（单纯型 1 例，类偏狂型 2 例），1 例是急性未分化型精神分裂症。

本病出现的精神症状不同于典型精神分裂症，它不具有孤独性和内向性，也不发生进行性衰退。一旦环境改善，症状可获得缓解。

Turner 综合征大多伴发类分裂样症状，在嵌合型个体中更为多见（浅香，1979）。常有幻觉妄想或行为紊乱和冲动，但与典型分裂症症状不完全相同，类似智力低下患者中并发的类精神分裂样发作。常见精神障碍类型有分裂样型、躁郁样型，以及不能归于这二型的其他型。

Mellbin（1966）报告 4 例 Turner 综合征伴有精神障碍，她们诊断分别为慢性精神病、癫痫伴发精神病、人格缺陷和神经性厌食症。David（1981）报告 1 例伴发典型躁郁症的 Turner 综合征。平原（1971）和伊藤（1978）均报告数例具分裂样症状的 Turner 综合征。张磊等（1983）报告 3 例 Turner 综合征，均曾被诊断为精神分裂症，具有分裂样症状。

47，XXX 综合征不一定发生智能障碍，但常可伴发典型的精神分裂症的症状。井上（1969）对诊断或疑诊为精神分裂症的住院 684 例女性进行了筛检，发现 2 例 47，XXX 症，而且是典型的精神分裂症，在诊断为其他精神病的 290 例中没有发现超雌综合征。Hienz（1963）、Mac Lean（1968）、Olanders（1968）、Kaplan（1968）等均曾在精神病院中发现 47，

XXX 综合征患者，不少是精神分裂症，而且大多数为典型的精神分裂症(井上，1969)。

由此可见，XXX 型可伴发典型精神分裂症，这提示过多X染色体可能对精神病病因学有意义。

第三节 精神科临床常见的染色体异常

精神发育迟缓患者中常染色体畸变和伴有精神症状的性染色体畸变是精神科临床上常见的染色体病。分别叙述如下：

一、常染色体异常

(一) 先天愚型

早在 1866 年 Langdon-Down 首先描述此病，故又名 Down 综合征 (Down's syndrome)。1959 年 Lejeune 第一个发现此病患者的染色体多了一条小的亚中央着丝粒染色体，即第 21 号染色体。临床表现为智能发育迟缓，塌鼻梁，两眼远离，眼裂小，流涎，舌常外伸，舌面有阴囊样皱裂，面容较特殊。此外，还有发育不良，身材矮小，掌软，大姆趾与第二趾间距增大，耳位低下，常伴有先天性心脏病、脐疝、隐睾不育，以及第二性征出现迟等。在皮纹方面：atd 角较大，约 70°；第五指常常仅一条横褶，通贯掌等。

本症染色体核型：①47，+21。②D/G 易位型。③G/G 易位型。④嵌合型，如 46，XX/47，XX，+21。

(二) 18 三体综合征

1960 年 Edward 等首先报道，故又称 Edward 综合征

(Edward's syndrome)。其核型为47，+18。临床表现为发育迟缓，严重智能障碍，枕突出，耳位低下，下颌狭小，眼睑下垂，手指屈曲，并指或短指，90%常伴有先天性心脏病，皮纹特点t点移向掌心t′，第五指常只有一横褶，指纹可有6—10条，并为弓形。

（三）13三体综合征

1657年Bartolin描述，1960年被Patau所证实，故又称Patau综合征（Patau's syndrome）。临床表现为小头畸形，前额低斜，小眼或无眼，虹膜缺损和视网膜病变十分常见；此外还有耳位低下，耳廓畸形，唇裂与颚裂，多指多趾，智力低下，癫痫发作倾向，泌尿生殖和消化系统多见畸形。染色体核型为（1）47，+13，（2）D/D易位型，（3）少数为47，+15。

（四）猫叫综合征

1963年Lejeune等描述。染色体核型为46，$5p^-$。临床表现为面呈满月型，两眼距远，耳位低下，智能低下，生长发育缓慢，患儿的哭声轻，音调高，似猫叫声，故称为猫叫综合征（cat-cry syndrome）。

（五）猫眼综合征

1965年Schachenmann最先报道4例。其染色体核型为46，$22q^+$；部分患者为多一条比G组染色体更小的亚中央着丝粒染色体。临床表现为两眼离远，眼裂向下方倾斜，虹膜部分缺失，如夜间猫眼样，故称为猫眼综合征（cat-eye syndrome）。患儿智力低下，锁肛和肾畸形等。

(六) 反先天愚型

也可称为逆向先天愚型（antimongolism），染色体核型为45，—21 或45，Gq-。智能障碍与先天愚型相同，眼裂斜下，大耳壳，外耳道宽大，鼻根高等症状与 Down 综合征恰恰相反。

二、性染色体异常

(一) 假两性畸形
(pseudo-hermaphroditism)

这类性异常特征为一个个体具有男女两性的生殖器官，而生殖腺只有睾丸或卵巢，具有卵巢者为女性假两性畸形，有睾丸者为男性假两性畸形。其性染色质和染色体核型与正常人无异，女性假两性畸形者细胞中有一个性染色质小体，染色体核型为46，XX；男性假两性畸形者的细胞中不具有性染色质小体，染色体核型为46，XY。

另有一种特别类型，称为睾丸女性化（testicular feminization），表型为女性，外生殖器也是女性，有原发性闭经和发育正常的乳房，但具有不下降的睾丸，性染色质检查定为男性，染色体核型为46，XY。

(二) 真两性畸形
(true-hermaphroditism)

患者具有两性生殖腺和生殖器官。生殖腺组合类型可为

一侧睾丸一侧卵巢，也可为两侧都有睾丸和卵巢，或者一侧有卵巢和睾丸，另一侧仅有睾丸或卵巢等。性染色质检查70—80% 患者为阳性，染色体核型60% 为46，XX；10% 为46，XY，其余为性染色体嵌合体46，XX/46，XY 型。

（三） Klinefelter 综合征

又名原发性小睾丸症（primary microorchidism），本症于1942年 Klinefelter 首先报道，1956年 Plankett 发现部分病例的性染色质阳性，到1959年 Jacobs 证实此症患者骨髓细胞内多一条X染色体。染色体核型：①47，XXY。②46，XY/47，XXY 嵌合型。③其他为罕见的46，XX/47 XXY；48，XXXY，48，XXYY 等。

临床表现为男性表型，身材较高。乳房较大，但阴茎发育较差，睾丸小而硬，精细管发育不全，无生育力。部分患者的智力障碍，并有人格和行为障碍。

（四） Turner 综合征

又名先天性闭经综合征，先天性(女)性腺发育不全。于1938年 Turner 首先描述。1959年 Ford 从一例14岁女孩的骨髓和皮肤细胞中发现少了一条X染色体。本症表型为女性，其染色体常见核型：①45，XO。②45，XO/46，XX。③45，XO/46，XY 等。

临床表现身材矮小，蹼颈，两乳头开离，肘外翻，颈后发际低落。生殖腺萎缩，外生殖器不发达，到性成熟期无第二性征，部分患者智能发育低下。

（五）XYY 综合征

1961年 Sandberg 首先报道。患者表型是男性，染色体核型 47，XYY。临床表现身材高大，往往1.8米以上；性腺机能减退，并可有隐睾；智能发育可以完全正常，或部分患者偏缓；常表现变态人格，有反社会行为，甚至可发生暴力犯罪。

（六）XXX 综合征

又名超雌综合征（super female syndrome）。1959年 Jacobs 在一个28岁时卵巢发育不全，14岁停经的女子的染色体核型中，发现多了一条X染色体。本症染色体核型 47，XXX。临床表现为女性表型，部分患者智力发育迟缓，有的可生育正常子女，有的可发生间歇性闭经与不育。

第四节　我国有关伴精神疾患的性染色体异常的研究

一、概　　况

我国精神病学领域中细胞遗传实验室虽然早在1965年上海已建立，采用外周血淋巴细胞培养制备染色体标本技术，但公开发表论著从80年代才开始。国内杂志至今已报告25例伴精神疾患的性畸变的患者，其中 Turner 综合征8例，

Klinefelter 综合征 13 例，XYY 综合征 3 例，真性两性畸形 1 例。此外，在有关学术会议上还报告了数个病例，如田维才和张福联的 XXY 综合征，于濂等的 Turner 综合征，以及陈善洲等的 XYY、XO、XXY 等综合征的病例。

目前我国各地精神病院已建立遗传实验室 10 多个，不仅能开展染色体标本制备和各种显带分析，而且对性畸形的精神病患者进行染色体检查已作为常规。

二、研究工作的结果

国内发表了 10 篇有关性染色体畸变伴有精神障碍的论

表 10-1 国内发现伴精神症状的性染色体畸变病例

染色体畸变类型	作者（年份）	例数	染色体核型	染色体畸变类型	作者（年份）	例数	染色体核型
真两性畸型	雷声等（1983）	1	46，XX	Turner 综合征	张磊等（1983）	1	45,XO/46,XX
Klinefelter 综合征	贾谊诚和张婷婷（1982）	1	47,XXY			1	45,XO/46,XY
	巢玉珍和徐世纯（1982）	1	47,XXY		薛纪才等（1983）	1	45,XO/46,XX
	马鹏林（1982）	1	47,XXY		吴静娴等（1983）	1	45,XO/46,XX
	徐嗣荪等（1983）	1	47,XXY		冯志颖等（1986）	1	45,XO/46,XXqi
		1	46，XY/47,XXY		冯志颖，田维才等（1988）	1	45，XO
	卜锦炎等（1984）	2	47,XXY			1	45,XO/46,XX
	冯志颖等（1986）	1	47,XXY			1	45,XO/46,XXqi
	冯志颖田维才等（1988）	2	47,XXY	XYY 综合征	徐俊冕等（1981）	1	47,XYY
		3	46，XY/47,XXY		冯志颖等（1987）	1	47，XYY
					冯志颖，田维才等（1988）	1	47，XYY

者，他们的研究结果均列于表 16-1。

三、典型病例

病例1 男性，27 岁，未婚。自幼发育良好，性格开朗，学习成绩一般，无精神病家族史，父兄身材均高大，自 17 岁始易于兴奋、冲动，常与周围人发生口角和争执，甚至伤人，曾多次住精神病院。

1981 年春节，因劳累致失眠，兴奋多语，爱管闲事，随意花钱，首次住院诊断为轻躁狂，服锂盐效果不佳，改服氯丙嗪治疗后症状缓解，但因要求出院未允被激惹，扬言“不出院我就跳楼”，撕毁衣物，打伤他人，事后知错，但不知悔改。精神状态是情绪欣快，易激惹，联想较迅速，言语和动作增多，未见幻觉妄想及其他思维障碍。

体检　身高 192cm，体重 77.5 kg，第二性征和外生殖器发育正常，智商 82。

细胞遗传检查　染色体核型为 47，XYY，诊断为伴发类躁狂状态 XYY 综合征(冯志颖等，1987)。

病例2 表型“男”，26 岁，农民，未婚。家族中无精神病史。出生时发现患者外生殖器与正常人不同；性格暴躁，顽皮，未上过学。18 岁开始乳房发育。男伴与其疏远，几年后看到同龄青年陆续结婚，但自己无人相爱，内心苦闷，精神症状逐渐明显。晚上失眠，外出不归，打人骂人，甚至要与弟媳妇婚配，未遂并受训斥后，多次自杀未遂。

精神检查　神志清，情感多变，时而哭泣，时而发笑，有时赤身裸体追赶女性，行为紊乱。

体检　身高 164cm，体重 65kg，声音洪亮，音调略高，胡毛较少，乳房发达，阴毛呈女性分布。外生殖器阴茎2[illegible]

cm，龟头无开口，尿道在阴茎根部与会阴皱皮之间。剖腹探查和病理检查发现子宫内膜增生，卵巢组织内可见黄体及数个白体，输卵管正常，右侧阴囊内有正常睾丸组织。染色体检查，核型为46，XX，性染色质小体阳性。入院后经氯丙嗪治疗，精神症状被控制，诊断为伴有精神障碍的真两性畸形(雷声等，1983)。

病例3 女性，23岁，足月顺产，7岁上学，成绩中等，病前性格不合群和好发脾气。13岁开始身体矮小，肘外翻，音调变粗，20岁时无明显外因随便动用他人物品，抢小孩糖吃，剪坏自己衣服，发展到不愿出门，不愿见人，而以精神分裂症诊断住入精神病院。

精神状态为情绪抑郁，动作少，呈亚木僵，数日后自行缓解，日久后又可重发。感到自己体型矮小，担心找不到对象，说要自杀，说话吞吐，表情呆板。

体检　身高1.42 m，体重46kg，双侧肘外翻，颚弓升高，乳房不显，无阴毛，腋毛，肛检子宫如枣大。卵巢未触及，染色体检查为45，X/46，XX。诊断为伴发精神障碍 Turner 综合征。

经服少量氯丙嗪、安定治疗后症状缓解(吴静婉等，1983)。

病例4 男性，27岁，未婚，家族中无精神病史，但父母为近亲婚配。患者自幼发育迟缓，8岁读小学，成绩差，多次留级。进饮食店工作后，只能作最简单劳动，常与同事闹矛盾，发生殴打。后因与同事争执就失踪4天，出现缄默不语，违拗，不肯进食，终日嗜睡。

体检　身高184cm，喉部无结，双侧乳房发育如少女，无腋毛，阴毛极少，双侧睾丸如黄豆大小。精神状态呈亚木僵状，偶有低声，有幻听。经染色体检查，核型为47，XXY。诊断为

伴有精神障碍 Klinefelter 合综征。

经奋乃静治疗后，症状缓解(贾谊诚等，1982)。

（王　枢）

第十一章　人格障碍与性变态

早期认为性变态是属于人格障碍的一种类型，但经细致观察和研究后认为性变态与人格障碍是有区别的。

人格障碍是人格严重偏离正常，对社会、工作、家庭、生活、人际关系表现明显的适应不良，明显的情感障碍和意向障碍，行为缺乏目的，自制力差，对自己的人格缺陷大多缺乏自知力。性变态者主要表现为对性的满足方法和性的对象与正常人不同，尽管自制力差、但有一定自知力，能适应一般的社会工作、生活和人际关系等。

人格障碍和性变态多具有持久性和顽固性，一般在少年时期发生，中老年时期部分人可能有所缓解。

第一节　人格障碍

一、类　型

人格障碍（personality disorder）的分型存在多种方案，是根据不同的病因学观点，对人格的不同概念和对人格障碍表现的不同理解提出来的。兹举主要方面列述如下。

Schneider（1958）将人格障碍分为：情感增盛型、忧郁型、强迫型、狂热型、寻求注意型、不安定型、爆发型、无情型、意志软弱型和衰弱型。

《国际疾病分类》第九版（1975）将人格障碍分为：偏执型、情感型、分裂型、爆发型、强迫型、癔病型、依赖型、社会病态型

及其他型。

Tyrer 等（1979）认为 ICD-9 分型过于繁琐，主张简化为：社会病态型、被动-独立型、强迫型、分裂型和情感不良型。

“中华医学会精神疾病分类-1984”中，将人格障碍分为：偏执型、情感型、分裂型、暴发型、强迫型、癔症型、悖德型和其他。

二、各型人格障碍的表现

国际疾病分类第九版对各型人格障碍的表现和界限概述如下：

301.0　偏执性人格障碍　这种人格障碍表现为对挫折认为受到羞辱和阻碍等过分敏感，具有歪曲体验的倾向，如把别人的中立或友好的行为看做敌视或蔑视行为，因而激起为个人权利而进行的不屈不挠的斗争。可以有嫉妒或对自己评价过高的倾向。这种人可能感受到遭受羞辱和欺骗而无可奈何。另外一些人，同样过分敏感，则具有攻击性和坚持性。所有的病例都有过分的自我援引。不包括：急性偏执反应、酒精中毒性偏执狂、偏执型精神分裂症及偏执状态。

301.1　情感型人格障碍　这种人格障碍的特征是某种突出的心情在一生中占着优势，可以是持续的抑郁，或持续的情感高涨，或者两者交替。在情感高涨时期，病人有不可动摇的乐观与对生活和活动有高度的热情；而在抑郁时期，突出的是烦恼、悲观，能量输出下降与无能为力之感。不包括：情感性精神病，轻型环性精神病、神经衰弱、神经症性抑郁。

301.2　分裂性人格障碍　这种人格障碍表现为从情感的、社会的或其他的接触中退缩为内向性地沉缅于幻想和内

省性沉默。行为可显轻度怪僻或回避竞争性处境。表面上的冷淡和离群可能掩盖病人表述情感的无能。不包括精神分裂症。

301.3 暴发性人格障碍 这种人格障碍的特征是情绪不稳，容易无节制地暴发愤怒、仇恨、暴行和激情。攻击性可表现在言词上，也可表现为暴力。一旦暴发就不可遏止，但在不暴发时并不易作出反社会行为。不包括：适应性障碍癔症

301.4 强迫性人格障碍 这种人格障碍的特征是个人不安全感，怀疑，不完善感，因而导致过分的认真，反复核对，顽固和谨小慎微。可有不易消失和不受欢迎的思想或冲动，但还不到强迫性神经症的程度。病人持完美主义、过分追求精确，为此而有反复核对的需要以便得到保证。死板和过分疑虑可以很突出。不包括强迫性障碍和恐怖状态。

301.5 癔症型人格障碍 这种人格障碍的特征是肤浅而易变的情感，对别人的依赖，渴求得到赞赏和注意，暗示性和戏剧性。常有性不成熟，例如性冷淡和对刺激的过分反应性，在应激下，可发生癔症症状（神经症）。不包括癔症性神经症。

301.6 依赖性人格障碍 这种人格障碍的特征是，被动地顺从别人或年长者的愿望，对日常生活要求只有微弱不适当的反应。缺乏生气，可以表现在智力和情感方面；享乐的能力很有限。不包括神经衰弱。

301.7 反社会性人格障碍 这种人格障碍的特征是，不考虑社会义务，缺乏为他人着想的感情，狂暴或冷酷无情。行为与社会规范之间相差悬殊。不因经验而改变其行为，包括受惩罚之后在内。具有这种人格的人情感极其冷淡，可以有异常的攻击性和不负责任。对挫折的耐受性低。当他们与社会

发生冲突时，常责备别人，或提出似是而非实际站不住脚的理由为自己辩护。不包括没有特殊人格障碍的行为障碍和暴发性人格。

301.8　其他人格障碍(略)

三、人格障碍的特征

ICD-9 对人格障碍的特征概述为：根深蒂固的适应不良的行为模式，一般在少年或更早的年龄就可以看得出来，并且在中年或老年变得不那么显著。人格的异常或在于组成部分的均衡方面，各组成部份的性质和表现方面，或者在人格的总的方面。由于人格的偏离或病态，病人自己受苦，也使别人受苦。总之，对病人个人或对社会都有不利影响。

我国翟书涛(1984)根据有关资料及临床观察，在《临床精神医学》中提出人格障碍有以下共同点：

1. *早年开始*　一般在青春期开始，如系男性可以更早发生。

2. *严重的人格缺陷*　人格严重偏离正常，不协调，而且性格的某些方面非常突出和过分发展，不符合社会规范。

3. *人格偏离的牢固性*　人格障碍形成后就比较恒定不易改变，延续于整个成年阶段，到晚年可渐趋缓和，通常药物治疗收效甚微，矫正困难。

4. *适应不良*　由于人格偏离正常，对环境(社会)适应不良，导致自己受苦或贻害周围人，或两者兼有。

5. *对自己的人格障碍缺乏自知力*　由于缺乏自知力，以致不能从过去的生活经验中吸取教训，有的虽能察觉自己人格缺陷所造成的困难，但却始终不能以正确的认识来有效地改正它。

第二节　人格障碍的病因研究

一、病因学研究

人格障碍的病因学研究是多方面的，从已知的某些研究结果，可以归纳为以下几点：

（1）在胚胎时期由于母体感染、中毒及对发育不利环境影响了胎儿大脑的发育和成熟以致出生后表现精神幼稚，不能适应社会。在此基础上发展为人格障碍。

（2）出生后环境因素不良对人格障碍的形成有很重要的作用。环境因素包括童年的不幸遭遇、精神创伤，家庭成员间的不和谐，社会中某些恶劣因素的影响等。

（3）通过家系调查、双生子和寄养子研究、染色体研究等发现人格障碍有一定的遗传背景。

在人格障碍的病因方面、遗传因素和环境因素均有不可忽视的作用。遗传因素可能在脑的成熟程度、神经类型、个性的某些基本特征、神经生理生化的某些方面为发病提供一些基础、而环境因素对这些基础起到强化或淡化的作用，决定是否发病。

二、遗传研究

（一）家系调查

从精神病临床实践中发现某些人格特征多见于与其有关的精神疾病患者的一级亲属中，如分裂型人格多见于精神分

裂症患者的一级亲属中。强迫型人格多见于强迫症患者的一级亲属中。Slater 归纳很多观察之后，提出分裂型人格特征多见于精神分裂症患者的一级亲属中，也同样多见于患者本人的病前人格。

Angst (1966) 对 331 名情感性精神病先证者的家系作调查后认为：双相型和单相型（抑郁）在遗传学上的性质是不同的。表现在人格方面，双相型疾病先证者家庭中，容易对环境起反应的性格或循环型病态人格较多见。而在单纯抑郁症患者的家庭中、分裂型人格、不稳定或抑制型人格较多见。

Rüdin (1953) 发现强迫症先证者中，强迫型人格占 7%。Lewis 报告强迫症一级亲属中有 21—37% 具有强迫性人格特征。

Robin 报告、在有反社会行为的父亲的家庭、其子女即使早年分开哺养亦有较高的人格偏离。

（二）双生儿、寄养子研究

Shields (1971) 对过去有关基本人格特性的双生子研究作了一个总结，发现在社会外向-内向型人格特点方面，MZ双生子的一致性显著大于 DZ 双生子。在支配-服从（依赖性、神经过敏易于紧张、自信主动等基本人格特征）方面，MZ 的一致性也显著大于 DZ。

Gottesman (1962、1963) 采用明尼苏达多相人格调查表 (MMPI) 调查了较正常儿童中的 34 对 MZ 和 34 对 DZ，得出了 MMPI 人格特性的遗传负荷。人格障碍的遗传率约为 50%、社会内向人格的遗传率为 71%。

Shields (1962) 采用 Eysenck 自我评定问卷法对 42 对双生子的神经过敏和外向性格的调查发现分开养育的 MZ 双

生子的一致性明显大于共同养育的 DZ。

Schulsinger (1972) 发现人格障碍养子的生身父母 14% 为病态人格、养父母为 5—7%，Hutching 等(1973)报道人格障碍者的子女、从小寄养出去、与正常对照组比较有较高的人格障碍发生率。

(三) 染色体研究

常染色体异常一般伴有严重的智力缺陷、因而其人格发展也将受到影响。性染色体异常有部份伴有智力缺陷，但一般来说较轻微，有些性染色体异常者智力是正常的。

Slater (1971) 提出：日益增多的事实提示性染色体异常可伴发精神缺陷、表现为人格和性情障碍。并举 XYY 的例子，认为可能伴发严重的攻击行为。

Hauschka 等于 1962 年报道一例 XYY 综合征，此例男性的性染色体较正常多一个 Y 染色体，身材高大，智力正常，人格方面无特殊障碍，因其子女出现精神异常的比例较高而引起注意。此后，Jacob (1965) Price (1966) 对 9 名 XYY 男性观察发现其中 8 名智能明显缺陷或低于正常，1 名智力正常但患有精神分裂症。9 名均有明显的人格障碍，表现为情绪不稳定、感受肤浅、不负责任、不能耐受最小的挫折、容易出现强暴和攻击行为。9 名中的 7 名有明显犯罪行为而被严密拘禁在精神病院。9 名 XYY 男子中有 3 名在 10 岁前开始犯罪。有 5 名犯罪前在学校期间就有逃学或犯一些小过失而找过学校或警察当局的麻烦。

据一些观察认为 XYY 者、身材高大是特点之一，身高多在 1.83m 以上。

Casey (1966) 选择身高 1.83m 以上、性染色质阴性的男

子，在以下分组中了解 XYY 的分布情况、结果如下：由于反社会行为被拘禁的智力低常者（身高 1.8 m 以上的男性。下同)50名、其中 XYY 者 12 名；由于反社会行为被拘禁的精神病人、其中 XYY 者 4 名；中等刑期犯人 24 名，其中 XYY 2 名。一般精神病院住院患者 30 名，其中未现 XYY 者；正常居民 30 名、其中未见 XYY 者。

尽管有以上一些有关 XYY 的研究报道，但对 XYY 与犯罪之间的关系还有待进一步阐明。

Hauschka 曾报道的一例 XYY 者，其智力和人格并无障碍，也无反社会行为。以后的一些观察报道 XYY 者并不一定具有人格异常，也不一定必然犯罪。

我国翟书涛认为 Jacob 等将人格异常归咎于额外的 Y 染色体，并认为人格障碍是遗传决定的，这种观点是不正确的，因为相当数目的 XYY 先证者的男性家族成员并无 XYY 结构、但却有人格或行为异常。

Pitcher (1977) 详细复习了 47 例 XYY 综合征者的资料后指出 XYY 与攻击或犯罪行为无直接联系。

在男子性染色质阳性和反社会行为间的关系曾有一些研究但并无肯定的结论，甚至有否定的结论。如 Wegmam 和 Smith (1963) 对美国青少年罪犯 1 318 人进行检查，只发现 2 名染色质阳性者，因而断定染色体畸变的人在所检查的青少年违法或罪犯中所占比例并不过多。

关于先天性睾丸发育不全综合征 (Klinefelter's syndrome) 即 XXY 结构的男性，曾有报道 (Court Brown, 1962; Nielson, 1964) 此类人中过失犯罪、性格异常、酒精中毒和社会适应不良者增多。但因 XXY 者 90% 均有程度不同的智能障碍、因而很难排除人格障碍是起因于智能障碍。

第三节 性 变 态

一、类 型

性变态（sexual perversion）类型，根据《国际疾病分类》第九版中性偏向和障碍分为：

302.0	同性恋	302.6	性心理身份的障碍
302.1	兽奸	302.7	性冷淡和阳痿
302.2	恋童癖	302.8	其他（恋物癖、施虐淫、受虐淫）
302.3	异装癖		
302.4	露阴癖	302.9	未确定
302.5	改变性别症		

二、性变态的概念

《国际疾病分类》第九版将性偏向及性障碍的界限概述如下：

异常性偏好和异常性行为患者乃是安排治疗的一部分对象。正常性偏好和性行为的界线和特征，由于社会和文化不同一直没有绝对的规定，但大体的规定还是有的，例如符合公认的社会目的和生物学目的。异常者的性活动，或者指向同性，或者性行为不与性交正常地联系在一起，或者在异常情况下进行性交。如果异常行为只在精神病或其他精神障碍下表现，就应归到主要疾病类别里去。同一个人有不止一种异常是常见的，在这种情况下，按主要的偏向而归类。如果人们的正常性欲不能找到出路，那么，他们的偏向性行为最好不归到这一类里。

三、性变态的表现

（一）同 性 恋

同性恋（homosexuality）的特点是以同性作为满足性欲的对象。在男性称为男性同性恋，在女性称为女性同性恋。

同性恋必然是一人以上的性恋活动，多数情况下是两个同性别的人的活动，偶有2人以上的同性恋活动。

同性恋者多为一方是真正的(素质性的)同性恋者，而另一方是从属的，可能是非真正的同性恋者。一旦环境改变，后者可能终止同性恋活动而表现正常的异性恋活动。

同性恋双方因解剖结构的限制，不可能进行正常的性交活动，但其他形式的性接触均可发生、甚至更淫乱。男性同性恋在性活动中，真正的同性恋者一方，多在精神上和行动上自居“女性”地位。女性同性恋的性活动中，真正的同性恋者一方，多以“男性”地位自居。

除了性活动外、同性恋者对其同性对象常有强烈的爱恋心理，与异性恋相类似。

部分同性恋者、幼年即有自居异性的心理状态和爱好，进入青春期后则对同性表现强烈的爱恋。

（二）露 阴 癖

露阴癖（exhibitionism）的特点是在异性面前裸露自己的生殖器而得到性的满足。

露阴行为多发生在偏僻场所或角落，少数可在大庭广众场合。露阴癖者常突然在异性面前显露自己的阴部，可同时伴

以手淫，使对方惊骇不已，然后逃离现场，不对异性发生其他不轨行为。

露阴癖者多为男性。露阴行为一般在 20 岁左右初发，大多数在 40 岁以前被发现。

第四节　性变态的病因研究

一、心理(环境)因素

很多研究认为环境因素在性变态的形成中起着重要作用。在性心理发育的儿童时期和性成熟阶段的少年时期，由于社会环境的不良教育，家庭环境中父母的性暴露，不良的性刺激等，都可能导致儿童、少年性变态心理的形成。

二、生物心理学观点

认为人类对异性选择和爱好不是天生的。生物学因素只在染色体、解剖、生理、心理等方面决定了性别的不同，但对异性的爱好与认识是后天获得性行为，后天的文化、社会教养、传统观念等对人的性心理形成有很大的影响。

三、遗 传 研 究

人们对于性变态者很易联想到其染色体是否异常。特别是性染色体的形态、数目与结构的异常。

(一) 对性变态者的染色体研究

Pritchard (1962) 证实男子同性恋者的细胞染色体核型

分析为正常男性核型。以后对性变态者性别的进一步研究均证实，染色体性别异常同变态性行为之间无特殊关系。

（二）对有性染色体异常者的性行为观察

对 XYY 者的观察：Price 等（1967）观察一组（9 名）XYY 者，与对照组比较没有明显的性犯罪差异。其他相类似的观察报告也证实 XYY 者并不特别倾向于同性恋或其他性变态。

对 XXY 者的观察：曾有很多这类患者的观察报告，但迄今为止，尚无足够的证据说明 XXY 者与性变态行为有任何直接关系。一般认为 XXY 中出现的性行为障碍同患者的智能低下和性欲减弱有一定联系。

对 XO 者的观察：此类女性通常表现为性欲减弱，没有这类患者出现性变态行为的报道。

以上表明，性变态和性染色体之间并无特殊联系。

（三）家系和双生儿观察

Ellis（1940）强调同性恋的遗传物质基础，但只是一种假说。

曾有报告家族性易性癖者（Hyde，1977）

我国上海夏镇夷和刘祖洞（1983）曾报告一个五代 197 个家族成员中，连续四代出现共 5 例露阴癖的患者。

双生子的研究结果是不一致的。Sander（1934）发现 7 对 MZ 同性恋的一致率为 6 对。Kallmann（1952）报告 40 对 MZ 同性恋一致率为 100%，45 对 DZ 的一致率为 40%。Rainer（1960）和 Kolb（1963）各报道 7 对 MZ，其同性恋

的一致率是0%。

综上所述，遗传因素在性变态病因学中究竟处于何种位置，尚有待进一步研究。

（牟庶华）

第十二章　精神疾病与优生

精神疾病是以人类的精神活动失调或紊乱为主要表现的一类疾病，包括精神病、精神发育迟缓、神经症、病态人格、老年性痴呆、儿童期精神病等。据近代研究表明，精神疾病中的部分病种与遗传因素有着明显关系，因此精神疾病的预防问题必然同优生学有密切的联系。

第一节　优生学和精神卫生

一、优　生　学

研究如何改善人的遗传素质，产生优秀后代的科学，称为优生学（eugenics）。

优生学一词由英国博物学家 F. 戈尔顿于 1883 年所首创，源出于希腊文 eugenes，原意是"生好的"，即"研究在社会控制下改善或削弱后代种族（遗传）素质和动因。这种遗传素质既包括体格也包括智力"。因此可见，优生学有两个任务，一是增进有关人类不同特征遗传本质的知识，并判定这些特征的优劣和取舍；二是指出旨在改进后代遗传素质的方案（吴旻，1983）。

为了从不同途径达到优生目的，人们习惯于将优生学分为消极优生学（negative eugenics）和积极优生学（positive eugenics）。在 1960 年 Stern 建议将他们分别称为预防性优生学（preventive eugenics）和进取性优生学（progressive

eugenics)。显然，这二类优生学在目的上是一致的，前者研究降低产生不利表型的等位基因频率的途径，后者研究增加或维持产生有利表型的等位基因频率。

自戈尔顿创建该学科后，英国成立了优生学会，出版了刊物《优生学评论》(Eugenics Review) 和《优生学记事》(Annals of Eugenics)。在美国，优生学流传也很深广，当时有影响的学者 Davenport 创建了优生学机构，在《遗传杂志》上发表大量优生学文章，几乎有 44 个学院和大学讲授优生学课程。苏联也是开展优生学活动较早的国家，Кольцов 于 1921 年创建俄罗斯优生学会，并于 1924 年创刊《俄罗斯优生学杂志》。

由于希特勒登上政治舞台后，一面大肆扩张军事实力，一面鼓吹日耳曼民族是优秀的种族，利用已入歧途的早期优生学的错误观点，残酷杀害犹太人，实行所谓的种族卫生政策，企图独霸世界，从而使优生学渐渐趋于没落(吕宝忠，1983)。

20 年代初优生学开始传入我国，当时译为"善种学"。后来我国学者潘光旦去美国攻读优生学，回国后在上海，北京等地讲授优生学，并译有《优生原理》等专著若干种。1949 年我国建国后，由于受李森科的伪科学影响，优生学遭受批判。直到 1979 年，吴旻教授在人类与医学遗传学术会议上，第一次大胆而慎重作了"关于优生学"的学术报告后，学术界才开放这一禁区。在控制人口增长的速度，医学遗传学广泛开展的前提下，优生学在我国重新引起公众和有关方面的关注和重视。

二、精神卫生在优生学中的地位

精神卫生从狭义理解是预防精神疾病的发生；从广义看

在于促进人类的精神健康，提高精神素质。因此精神卫生的目的与优生学是完全一致的。大量资料表明，遗传因素在精神疾病的发生中起主导作用，不仅危害患者本身的精神健康，而且影响子孙后代的精神素质。以下几点有力地表明精神卫生工作在优生学中占有重要地位。

精神疾病患病率高，累计病人数多 据陈昌惠等（1986）报道，我国六大行政区的精神疾病流行病学调查资料表明，各类精神疾病的总患病率为12.69‰，现患病率10.54‰。其中严重危害人类正常精神活动和智能发育的疾病，如精神分裂症的总患病率5.69‰，现患病率4.75‰；精神发育迟缓的总患病率2.88‰，现患病率2.88‰。以十亿人口推算，我国现有各类精神疾病患者数约为1 000万以上，其中精神分裂症患者约为500万左右，精神发育迟缓患者数约为300万左右。是一个不可忽视的数目，100人中间就有一个多人患有精神疾患。

严重危害子代的精神健康 精神疾病中部分病种的发生与遗传因素有关，患者的子女中患同病的较多，尤其是精神病患者间通婚，子女中患病率显得更高。国外Slater（1958）报告，如父母之一患精神分裂症或情感性精神病，则子女分别患这二类精神病的机率为16.4%和12.8%；Reed等（1965）报告父母之一患精神发育迟缓，其子女患同病的机率是19.9%。国内资料也与之吻合，查富树（1982）分析32个父母一方患精神分裂症的家庭，其子女患分裂症风险高达37.60%；邝培桂（1983）分析74个父母一方患精神分裂症家庭，其子女患分裂症风险为24.38%，夏镇夷等（1980）报告一个高发情感性精神病家系，先证者（母亲）为躁狂症，生育14个子女，其中9个患情感性精神病，1个患典型分裂症，近年随访，又发现先证者的第三代也不断出现精神病患者。

由此可见，遗传因素确在部分精神疾病的发生上起主导作用，严重危害着子代的精神素质。

精神病人丧失学习、工作和社会适应能力 精神病学的长期临床研究，已阐明许多严重精神病好发于青壮年，如果不及时治疗，往往病情加重，出现进行性的全面衰退，最后成为痴呆。精神分裂症早期曾称为“早发性痴呆”，也就是这个缘故。由于在青壮年发病，病情又主要表现大脑功能紊乱，患者失去正常人的思维、记忆、情感、行为等能力，必然使患者丧失学习机会和正常工作的能力，即使病前已接受高等教育的患者，发病后如不及时治疗也会造成工作能力的降低，甚至不能再承担病前所承担的技术工作。这些情况不仅可发生在严重精神病——精神分裂症和情感性精神病中，以智力障碍为主的精神发育迟缓患者也是如此。严重智力低下者完全丧失学习和接受教育的能力，生活不能自理。因此精神病人如不及时治疗，后果是十分严重的，可以完全或部分失去社会适应能力，反过来也必然给本人、家庭，社会和国家都带来沉重的负担。

对社会的危害性 这种危害性可从两方面看，一是社会损失大量劳动力，影响生产力发展，又增加社会的负担；二是影响社会治安秩序。

精神分裂症是最常见的精神病，患者的预后不良，据早期Bleuler（1941）的研究，500例患者经15年随访，结果约1/3

和痴呆状态，再加上中度和重度精神发育迟缓患者，数目达数百万。不仅社会丧失了这么多劳动力，而且为了治疗和安置他们，需一笔极大的经济支出。

另一个危害是影响社会治安。据陈昌惠等（1986）报告，城市中71.4%和农村中28.4%的精神分裂症患者对社会有影响，表现为骂人、口角、街上乱跑、赤身裸体、毁物伤人、写信上告、自杀甚至触犯法律的杀人、放火和造成政治性干扰等严重事件。如上海精神病院从1960—1978年间，医学鉴定精神病的案例有282例，其中凶杀案102例，妨害社会管理秩序53例，性犯罪26例，偷窃或诈骗18例，其他打人、纵火、经济问题有83例（郑瞻培等，1981）。严重危害社会治安和影响社会正常秩序。

上述四方面，清楚表明减少精神疾病患者的发生，搞好精神卫生是优生学工作中的重要内容，并占有特殊的地位。

三、提倡优生，改善人类的精神素质

改善人类的精神素质是关系到一个民族的存亡和兴衰的大事。很难想象，拥有大量精神病患者和低能儿的民族可以建设高度现代化的先进强国。所以提倡优生是改善人类精神素质的基本措施。如何做好此项工作，提出以下几点建议。

各级领导重视是根本的保证 提高人类的精神素质单靠一个人，一个地区是不行的，需要得到各级领导机构的重视和关心。卫生部、国家计划生育委员会，尤其全国精神卫生咨询委员会应该加强此项工作的领导，组织全国力量制定规划，使工作顺利地开展，这是从精神科领域中提倡优生的根本保

证。

立优生法规　在美国和日本等国家推行优生工作都以法律形式加以实施。日本在1960年以第55号法令公布《优生保护法》，规定了哪些遗传病不可结婚，哪些遗传病不能生育等。该法附录中列出限制结婚、生育，以及实施"优生手术"的疾病，其中包括遗传性精神病、遗传性智能缺陷和明显的遗传性精神变态。我国新婚姻法中规定两种情况禁止结婚，即直系血亲和3代之内的旁系血亲，以及麻疯病未经治愈或患其他在医学上认为不应当结婚的疾病。但对于有遗传因素作用的精神疾病无明确规定，因此建议有关部门能否按我国的国情制定优生法规。这样才可更有效地保证优生的实施，提高人民的精神素质。

积极开展精神卫生知识的宣传与普及　精神卫生知识的宣传和普及有待进一步加强，社会上很多人不了解什么是精神病，精神病有哪几种类型，精神病能不能治疗，精神病与遗传、与生活环境有什么关系。因而造成许多误解，甚至把精神病看作低劣疾病，歧视病人，精神病人在社会上也得不到应有的关怀和爱护。所以，当前在精神病领域中推行优生学，首先要着重于宣传教育工作，大力普及医学遗传学、优生学，精神病学的知识，把精神病是一种疾病，"结婚冲喜"不能治疗精神病，以及近亲婚配、精神病患者互婚等害处告诉人们，使他们了解近亲婚配的危害，生育过多子女的危害，适龄生育的重要，以及独生子女的教养方法等，让广大群众自觉地推行优生学。因此，要使人们健康和幸福，除不断提高人民的物质生活水平和丰富精神文化生活的内容外，普及、宣传精神卫生知识也是其中不可缺少的一部分。

加强精神疾病的遗传流行学研究　深入开展精神疾病的遗传流行学调查，可以掌握大量第一手资料，对各类精神疾病

在全国各地的群体发病率和遗传规律获得更丰富的资料，使优生法规的制定更有科学依据，并能根据实际情况，有的放矢地开展优生工作。当前除了继续加强对精神分裂症等严重精神病的研究之外，还必须重视儿童期和老年期的精神疾病遗传流行病学研究。

加强基础理论研究 精神病学是一门十分复杂的学科，其病因至今尚未清楚，但是与人类精神素质的提高有密切关系，所以要攻克精神病学中的难题，必须联系临床加强基础理论研究。近年来分子遗传学进展甚快，DNA 分析技术已经在神经科取得很大成就，精神科也应将新技术、新方法加速引进到研究工作中。一旦医学遗传学有所突破，有关精神疾病的"基因携带者"被检出，"基因诊断"和"基因治疗"就可获得巨大的进展，将为精神科发展开创新的途径。到那时，人类的精神素质将会大大改善和提高。

要推行新优生学 遗传咨询、产前诊断和选择流产相结合的新优生学，使优生目标不仅仅通过社会措施，在社会群体的水平上实现，而可以通过医疗措施，在每对夫妇个体生育的水平上实现。所以精神科当前推广优生工作，首先要推行新优生学，加强遗传咨询、产前诊断、婚前检查、选择流产等有效的措施，这必然会对减少精神疾病的发病率，提高精神素质起到很大作用。

第二节 精神病患者的家庭、婚姻和生育

男女双方的联婚，家庭的组织和生育子女对于每一个人的正常生活来说都是必需的，而精神病患者由于病态的存在，家庭、婚姻和生育均有其特殊性，尤其从优生学考虑，更值得引起注意和重视。

一、家　　庭

家庭是由亲属关系的个体所组成，又是组成社会的细胞，所以每个人都离不开家庭，从家庭中出世和成长，并与家庭成员、家庭环境日夜相处，因此社会环境对个体的影响，首先反应在家庭环境的影响上。这种影响不仅与个体的性格、爱好、习惯的形成有关，而且对精神疾病的发生、症状的内容、预后和治疗均有一定关系。

家庭类型一般从家庭的组成成分上看，可以有父母双方均为精神病患者；父母一方患精神病，以及父母正常但生育有病子女等三类。从家庭的结构区分，有核心家庭(指单纯由父母和子女组成家庭)；中型家庭和几代共居的大家庭。当然也可以经济收入水平和父母文化水平等方面区分各类家庭。根据流行学调查资料，不同婚配类型家庭对子女发病有不同的影响，往往父母中患病者越多，子女患病的风险越高。家庭结构对精神发育迟缓的发病率也有影响，罗开林等(1986)发现中型家庭的患病率最高(6.54‰)，核心家庭(3.21‰)和大家庭(2.74‰)几乎差不多；经济水平低的和父母文化水平低的家庭中精神发育迟缓的患病率也最高。

另一方面，家庭成员间相互爱护，相互尊重；父母处处以身作则，用正确态度和方式来教育抚养子女，均对家庭成员健康成长起到良好作用。如果家庭成员中有精神病患者，更应该创造良好家庭环境，对患者耐心、体贴、关怀，遵照医嘱配合治疗，适当按排学习、休息，这对于病情恢复，疗效巩固都是有益的。

所以，精神病人的家庭状况和环境是值得重视的因素，它对于提倡优生，改善人类精神素质也是可以起一定作用的。

二、婚 姻

结婚率 以往有一个错误观点，认为精神病人，尤其精神分裂症患者结婚率低，对优生的影响不大。实际情况并非如此。国内早期报道精神分裂症患者中已婚占 49.4%，离婚占 1.3%（陶国泰等，1957）；近年来，寻民赖（1981）开展专题调查，结果表明精神分裂症患者已婚有 45.2%，离婚 8.6%；最近寻民赖又报道男性精神分裂症患者的结婚率32.8—45.6%，而女性患者为 57.6—67.9%。同样，国外 Larson（1973）也曾报告住院治疗的妄想型精神分裂症患者结婚率为 45.4%，其中 39.4% 已有子女。

由此可见，精神病人结婚率虽比正常人低一些，但有些精神病与遗传因素有关，故对精神病人的婚姻应该加以关注，并以慎重态度对待。

结婚年龄 据方永璋（1982）调查，在精神分裂症和正常对照组各 200 例中，结婚年龄均以 24—25 岁最多，各占 42.0% 和 55.0%，而 20 岁以下结婚者分裂症患者高于对照组，男性患者为 10%（10/100），女性患者为 42.0%（42/100），合计 26.0%；对照组分别为 3.0%（3/100）和 27.0%（27/100），合计是 15.0%。说明分裂症患者有早婚现象。

婚后情况 患者结婚后，夫妇感情良好占 65%，不良占 35%（方永璋等 1982）。另一份报告指出婚后感情协调，和谐相处占 45.6%，感情格格不入，分居或闹离婚占 37.7%，关系一般占 16.7%（寻民赖，1981）。调查患者病后结婚的促成因素，在 111 例病后成婚者中，54 例的配偶在婚前知道患者有精神病，大多为了“冲喜”求得精神病好转而婚配，其中 40 例的配偶缺乏精神病常识，6 例是亲戚关系，8 例双方感情较

深厚；另 57 例的配偶不了解患者患过精神病，其中 16 例隐瞒病史，11 例的配偶有躯体缺陷，5 例的配偶也患精神分裂症，25 例婚时患者处缓解状态。这 111 例患者婚后情况，10 人(9.0%)好转，复发减少，程度减轻，缓解期延长，适应能力好转；病情无变化 46 人(41.4%)；病情加剧者 55 人(49.6%)(寻民触，1981)。

以上调查情况表明对精神病人的婚姻应该采取慎重态度，否则对病情并无好处，"冲喜"治疗精神病是无科学根据的。

总之，精神病人结婚率并不十分低，而且有早婚现象。他们的婚姻应该按照婚姻法的规定执行，除了应获得医疗部门同意外，联姻双方要在自愿的基础上结合，决不能隐瞒病情或强制性结婚。不能指望用"冲喜"来缓解病情，患有遗传性精神病的病人，不应通婚，或实施绝育手术。另一方面，已婚的久治不愈的精神病人，若不能维持正常夫妇生活，抚育子女、应该允许对方要求离婚。精神病人的婚姻与优生工作有很大关系，如果结合生育情况一起考虑，更显示这种关系的重要性。

三、生 育

妊娠和分娩 寻民触(1981)调查结婚一年以上女性患者和男性患者之配偶共 389 人，其中未孕者 29 人，占 8%；有孕者 360 人，占 92%。有孕者的怀孕次数 1—9 次，平均孕数是 2.9 (胎)，其中怀孕分娩 3 次以上者占 49.7%，对照健康组平均孕数为 3.7 胎。进一步比较病后结婚者和病前结婚者，发现平均孕次前者 (2.1 孕数) 稍低于后者 (3.2 孕数)。方永璋(1982) 也作了这方面调查，男女患者组平均受孕胎次 3.4 次，而对照组为 1.5 次。

这说明无论是病前或病后结婚的精神分裂症患者的受孕胎次均不低于正常健康人，已婚者的有孕率也与健康人接近。

现有子女数和健康状况 据调查患者的子女数不低于健康人的子女，男女患者的平均子女数为 2.8 人，健康男女者为 1.1 人(方永璋等，1982)。另一调查为分裂症患者的子女平均数 2.0，对照组 2.8，并观察到现有子女 734 人中，18 岁以上 282 人，其中患精神分裂症 18 人(2.5%)，精神发育迟缓 11人(1.5%)，癫痫 4 人(0.5%)(寻民赖，1981)。

以上调查说明患者生育的子女数并不少，而且患精神疾病的风险远比一般群体的发病率为高。

计划生育情况 分裂症患者组有 22.0% 无避孕措施，对照健康组仅为 4.0% (方永璋等，1982)。在避孕节育有效率方面，男性患者为 86.6%，与健康男性92.2% 差异不显著，而女性患者是 68.0% 明显低于健康女性的 91.3%，并有 73% 女患者病后仍生育子女。多胎生育者远比一般人多，1980 年后患者组独生子女率仅是 10.3%，仅为健康组 (82.6%) 的 1/8 (寻民赖，1986)。可见精神分裂症患者的计划生育工作存在着放任自流的倾向。

精神病人的生育问题不应忽视。患者生育率并不低，即使病后结婚，生育率也不低；对子女的精神健康危害性大；在计划生育工作上存在的一些问题，助长患者生育上的无政府主义。

第三节 推行预防性优生学 促进人类精神健康

预防性优生学 (preventive eugenics) 是防止或减少有

严重遗传病和先天性疾病的个体出生，从而改善人类躯体和精神的素质。所以，当前精神病领域中推行预防性优生学，是促进人类精神健康的有效途径。现将有关预防性优生学的一些措施介绍如下。

需要制定“优生法规” 目前我国虽有婚姻法，但尚无专门的优生法规。而且，婚姻法中没有具体列出哪些疾病不可结婚，哪些疾病不能生育，这样，公民和医务人员就无从遵循。因此，有必要颁发专门的“优生法规”，加以具体规定。

婚前检查 婚前检查就是男女双方的婚前健康检查，包括询问本人和家庭成员的健康情况，过去和目前患了什么病，特别要查明有无遗传病史、精神病史、传染病史等；并作全面体格检查和必要的化验，同时进行生殖器官的检查，以判明是否有严重的器质性疾病和性器官畸形及异常。医生在检查过程中还可进行性知识教育和婚后计划生育的指导。

婚前检查是极其重要的环节，可以杜绝近亲结婚和精神病人间互婚，也可防止处于持续发病的精神病人结婚，因为只有领取健康证明单的男女双方可履行结婚登记，这将有效阻断遗传病的延续和危害下一代的健康。

遗传咨询 遗传咨询是为遗传病患者本人及其家属或亲族提供咨询服务，也就是对遗传方面的问题作科学的答复。咨询中心内容是估计各种情况下未来孩子患同类遗传病的再显风险，以及有关婚姻、生育、孕期服药等遗传学问题的指导。主要通过临床分析、实验室染色体检查、生化的各类酶的测定，以及家系调查，帮助咨询者分析病情，明确诊断，查清咨询者家系中有无遗传病，是什么遗传病，遗传规律如何。然后从优生学角度建议应采取的措施，包括治疗和预防；另一种手段是应用概率论原理和多基因遗传阈值模式对单基因遗传病和多基因遗传病的再显风险作出估计，从而对胎儿应否出生

作出取舍，或对咨询者本人有多大的风险患遗传病作出判断或加紧治疗等。对于精神科来说，遗传咨询工作结合产前诊断和选择流产可减少精神分裂症、情感性精神病，以及染色体畸变、酶缺陷导致的各类严重精神发育迟缓者的出生，有助于提高人的精神素质。

产前诊断和选择流产 产前诊断是对胎儿的一种特异性的检查，通过各项检查明确胎儿是否患有遗传性疾病和先天性畸形。选择流产是对已明确诊断为严重智力低下或严重畸形的胎儿作中止妊娠，人工流产，其常见适应症为先天愚型、黑朦性痴呆、脑积水、无脑儿、粘多糖病等。

产前诊断常用的方法是"羊水穿刺检查术"，通过羊水细胞的染色体检查和各项生化指标测定胎儿健康情况，此外还有超声波检查、X线透视、孕妇的各种血型和母尿、胎儿镜，以及绒毛细胞检查。虽然目前对精神分裂症、情感性精神病尚无产前诊断方法，但是对于防止染色体畸变和代谢障碍的严重精神发育迟缓的患儿出世是一个有效的优生措施。

禁止近亲结婚和杜绝同病婚配 从理论上已清楚近亲结婚和同病婚配对子代的躯体和精神健康危害极大，在这类家庭中，无论是精神分裂症、情感性精神病还是严重精神发育迟缓的发生率均高，防止这类婚配是开展优生工作的重要内容。

减少污染危害 环境污染常可引起遗传物质的变异，可导致染色体畸变，基因突变和胎儿致畸。这种污染因素包括化学制剂（药物等）、物理因素和生物因素，它们往往引起胎儿的出生缺陷和智力低下，所以孕妇，尤其怀孕前3个月要避免接触这些有害因子或采取有效的防护措施。

基因携带者的检出 如果男女双方被检出携带相同的疾病基因，那么通过婚前检查或遗传咨询说服和劝阻双方结婚，或婚后不生育，就可防止患儿的出生。美国犹太人黑朦性痴

呆的基因携带者比率极高，近年来由于检出基因携带者和产前诊断，已经使发病率逐年下降，使优生工作获得成效。

注意孕期营养、减少围产期和分娩期引起的损害 孕妇要注意营养，这对胎儿的良好生长发育有很大帮助，孕妇要禁止饮酒、吸烟、滥服药物，防止病毒感染等。

围产期是指胎儿出生前后的一个阶段，在此期间有许多因素可影响胎儿的健康，甚至导致胎儿致畸或智力低下。这些因素包括围产期病毒感染、妊娠合并贫血、心脏病、糖尿病等，以及早产或过期妊娠。所以围产期保健对提高新生儿的体格和精神健康有重要意义。

发展康复医学 康复医学是通过物理治疗、医疗体育、语言治疗、工娱治疗、生活训练、建立康复机构等各项社会、医学和工程技术等方面有组织的系统措施，使伤、病、残人员的外部畸形和生理功能缺陷得到一定程度恢复的医学。康复医疗对于遗传病、先天性缺陷，以及精神疾病患者来说，是一项弥补劣性危害的社会措施。在精神病学领域中，康复医学已经得到重视，并取得可喜的效果。如沈阳市正阳精神病防治站自1975年建立后，依据康复医学的原理，收治了许多精神发育迟缓、精神病，以及伤残的患者，采用以药物治疗为主，辅以心理、文体及参加工作等治疗方法相结合的“四结合疗法”，使许多患者获得一定疗效，减轻家庭和社会负担（王惜时，1987）。还有南京儿童心理卫生中心开设的弱智儿童的日托站，既起到对弱智儿童的治疗和教育作用，又解决了家长的困难和社会的负担。

预防性优生学的9项措施，如果能在全国各地精神科领域中得到推广，相信精神疾病的发病率会大幅度降低，人民的精神素质会得到改善和提高。

（王祖　王惜时）

第十三章　精神药物诱变检测与优生

第一节　环境污染与优生

一、遗传物质变异与优生的关系

优生学（eugenics）是研究如何改良人类的遗传素质，产生优秀后代的科学。优生学中所指的"遗传素质"既包括体格也包括智力。所以优生学的任务一是增进有关人类不同特征遗传本质的知识，并判定这些特征的优劣和取舍，二是指出旨在改进后代遗传素质的方案(吴旻，1983)。

近代遗传学知识已经揭示人类素质都是取决于遗传因子和环境两个方面，一旦遗传物质产生变异，即基因突变和染色体畸变均可导致人类素质的变异。因此，不难理解，遗传物质变异与人类素质有着密切关系，该领域的研究是优生学两大任务中的主要内容。

引起遗传物质变异的因素甚多，可以在自发条件下，也可在诱发条件下发生。主要有物理、化学和生物等因素。在物理因素中最常见的是辐射诱变，例如电离辐射中的X射线，γ射线，非电离辐射中的紫外线都是强诱变剂。由于近代科学技术的迅速发展，人类接触各种射线的机会愈来愈多，业已证明，小剂量的电离辐射易引起基因突变，大剂量电离辐射可引起染色体断裂，出现各种染色体畸变。典型的例子如日本广岛原子弹爆炸时离爆炸中心1 200m以内的11例孕妇所生婴儿中有7例为小头畸形，其他4例在当时因有钢筋混凝土的厚墙所掩蔽而幸免。

另一类可引起变异的物质是化学诱变剂，1943 年 C. Auerbach 首次证明氮芥子气具有诱变作用，这是化学诱变研究的开端。人类生活环境的污染，尤其由于化学工业的发展而使得人群对合成化学物质接触大大增加。已知有诱变作用的化学物质至少有 200 多种，其中包括一部分治疗疾病的药物。有一个震惊世界的例子，就是 1959 年到 1962 年席卷西德、英国、日本的"海豹症"事件——在人类医药史上永远不能忘记的沉痛教训。为了停止妇女妊娠反应，联邦德国造出一种"酞胺哌啶酮"(thalidomide)，俗称"反应停"的药物，该药停止妊娠反应效果很好，在国际上风靡一时，从联邦德国传到英国、日本等十几个国家，大为畅销。使人触目惊心的是，这些国家忽然间连连出生许多没有胳膊，没有腿，四肢缺如的畸形儿，人称"海豹症"畸形。除四肢缺如或不全外，还有骨发育不全、缺耳、无眼、腭裂，以及咽部、幽门、十二指肠、肛门闭锁和其他内脏器官的畸形等种种表现。仅 1962 年 5 月到 1963 年 3 月 10 个月中，联邦德国就出生了 5 500 名这样的的畸形儿。还有孕妇出现流产、早产和死产。据报道，英国发生这种畸形儿 8 000 余例、日本 300 多例，为害极大。二、三年后通过流行病学调查和动物实验确证，海豹症畸形是"反应停"强大的致畸作用的结果。

上述情况说明，遗传物质变异可以直接或间接影响人类及其子孙后代的身体素质，要保证生一个健康、聪明的孩子，就必须研究多种环境因素对遗传物质的变异。这显然是一个与优生学密切相关的问题。

二、精神药物诱变研究对优生的重要性

近 30 多年来，精神药理学的进展甚快。精神药物种类繁

多，新产品不断上市。精神药物应用广泛，患者服用时间长，用药量较大。再有，有些精神药物的化学结构与已知的诱变剂有相似之处。由此引起精神科医师、遗传学及优生学工作者对精神药物是否会引起遗传物质的潜在变异，产生极大的关注。显然精神药物的诱变效应研究，对人类的优生有着密切联系。

实际上，精神药物的诱变研究早已受到国内外学者的重视。至今发表的100余篇有关报告中，已经发现一些药物具有诱变作用或肯定了某些精神药物无诱变作用，而另一些药物既有人认为有诱变作用，也有人认为无诱变作用。然而，随着科学技术的迅速发展，许多新的诱变检测方法及更加合理的研究设计方案相继建立，将使人们对精神药物的诱变效应有更完整更全面的认识。

从优生学角度考虑，药物的遗传效应一旦发生在生殖细胞中，势必影响后代。服药患者还可能结婚、怀孕、生育，因此深入研究精神药物的诱变性，对提高子孙后代的健康素质有重要意义。

三、毒理遗传学常用的诱变检测方法

目前常用的几种检测诱变性方法如下。

微核测定法　是一种快速测定染色体损伤的方法，因为微核与染色体畸变存在一定关系。微核出现率增高，表明细胞受到诱变。标准的微核与主核完全不同，呈圆形或椭圆形，边缘光滑，而嗜色性则与主核一样，大小为主核的三分之一以下。它以单微核、双微核、三微核或核碎片等形式存在。

一般微核测定可以采用骨髓有核细胞或淋巴细胞，其方

法为：

(1) 骨髓有核细胞：用常规法制成骨髓涂片，Giemsa 染色，每只标本观察 2 000 个细胞，依据其中带有微核的细胞数，计算其出现率，以千分率表示。

(2) 淋巴细胞：用常规制成血涂片，用 Wright 氏液染色 1 分钟，再用 1:20 Giemsa 染液复染 1 分钟，每份标本观察 1 000 个完整细胞，计其出现率。

染色体畸变的检测 用体细胞在体外进行培养，在培养物中同时加入不同浓度的被检药品，然后制备染色体。观察药物对染色体的致畸效应。染色体畸变的指标主要是数目的畸变(多倍体、非整倍体)和结构畸变(缺失、倒位、插入、易位、重复、裂隙和断裂等)。如果以上指标出现的频率明显高于未加药物处理的对照标本，则说明该药物具有染色体致畸效应。除了体外检测方法外，还可直接检查经常接触某种化学物质的个体的外周血淋巴细胞，经培养后测定染色体畸变率，从而对染色体畸变效应作出适当的评定。

Ames 法 将一种生化缺陷型的鼠伤寒沙门氏菌在基本培养基上培养，此时它是不会生长繁殖的，如果在基本培养基中加入待测化学物质后细菌菌落生长繁殖，就说明待测物质是一种诱变剂。它促使菌株体内合成某种物质(如氨基酸)的缺陷基因又发生突变，即所谓回复突变。

该法是由 Ames，B N 所建立，已成为测试化学物质对人体危害的良好初筛及预警系统。常用测试菌种为组氨酸缺陷型的鼠伤寒沙门氏菌 TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537 和 TA 1538。

此方法是在小试管中放入 2ml 含 1% 琼脂溶化的基本培养基，冷却至 45℃ 时加入适量的待测液和 0.1 ml 细菌，混合后倒入已含有基本培养基的平皿上，37℃ 温箱内培养 2 天，

检查皿上菌落数。如果生长菌落是对照组(不加待测物)的数倍时，则认为待测物为诱变剂。并可根据菌落数的多少，确定其诱变作用的大小。

为了使体外检测过程更接近于哺乳动物体内代谢的实际情况，一般在培养基中加入"S-9"混合液，这是从大鼠肝匀浆里提取的微粒体酶系统，再加入辅酶 II(NADP) 和 G-6-P。

宿主培养试验 本法不仅可检出突变，而且又可确定某种化学物质在体内经生化代谢过程后是否有诱变效应。因为有些具有诱变作用的化学物质进入体内后反而会丧失诱变能力，有的化学物质在体外无诱变作用，而进入体内经各种生化反应，被酶活化后却有了诱变作用。所以此法最适合测定化学物质在体内的诱变作用。

具体方法是用小白鼠或大白鼠作宿主，先给小动物口服待测化学物质（可以一次，也可连续数次），1—2 小时后接种指示微生物，一般用营养缺陷型的鼠伤寒沙门氏菌或大肠杆菌。再经 30 分钟到 4 小时后，杀死动物，用无菌操作法在小动物腹腔内注入 1ml 无菌生理盐水，再尽量将它抽出并稀释后进行平皿培养（含基本培养基），测定回复突变的菌落。若比对照组增加 10 倍以上者，即认为此化学物质具有诱变作用。

姊妹染色单体互换率测定(SCE) 这是一种有效的诱变检测法。在细胞培养过程中经 5-溴脱氧尿嘧啶核苷（BrdU）处理后，染色体的两条单体一条深染，一条浅染。如果在浅染部分有深色，深染部分有浅色，这便说明在两条染色单体之间发生了交换。如果在细胞培养液中加入某种待测化学物质，结果使细胞的 SCE 频率显著高于对照组，可认为此化学物质具诱变性。

具体操作 淋巴细胞培养一天后加入 BrdU（6—10μg/

ml)，继续暗培养 48 小时后，按常规方法收集细胞制备染色体标本，待标本老化 2—3 天时置 50℃ 左右的金属板上，同时在标本玻片上滴加 2 × SSC 液，然后在 20—30W 紫外灯下照射 30 分钟，用蒸馏水冲洗，Giemsa 染色。即可制得差别染色的染色体标本片，供显微镜下观察分析。

酵母菌细胞质基因诱变试验　1949 年法国学者 B. Ephrussi 等，在啤酒酵母菌中发现了小菌落突变型，只有原菌落的三分之一或二分之一大小。它们的突变频率比较高，为 0.1—10%，这种突变型的形成，主要由于它的线粒体酶系统缺陷，不能进行有氧呼吸（即使在有氧条件下）。该性状是由细胞质基因所控制。酵母菌线粒体基因在某些化学物质的作用下可以消失或发生突变。菌落经 2，3，5-氯化三苯基四氮唑（TTC）染色，突变菌落呈白色，而野生型（未突变）的菌落呈红色，且前者菌落明显比后者小。

方法简介　将酵母菌菌株（YEPD 8534-8C）活化并将菌株接入含被检测药物的液体培养基中。每管 5 ml 培养液约含 1 000 个酵母菌。置 30℃ 培养 48 小时。然后离心洗涤酵母菌，再经稀释用玻棒将细菌均匀涂布在平皿上。经培养，最后用 TTC 染色观察并计数总菌落数及突变小菌落数，以百分率表示突变率。

第二节　精神药物对染色体致畸变作用的研究

精神药物包括抗精神病药、抗躁狂药、抗忧郁药、抗焦虑和催眠药、中枢兴奋药、抗癫痫药和抗帕金森氏病药等 200 多种。国内外有关精神药物对染色体畸变作用的研究概略地作如下回顾。

一、抗精神病药

氯丙嗪（chlorpromazine） Nielsen 等（1968），对用多种抗精神病药治疗的17名精神病患者的染色体进行观察，与未服药者比较，发现断裂和裂隙的发生率较高。以后又检查了服氯丙嗪等患者染色体时，却未见有裂隙和断裂，非整倍体细胞，环状染色体等。因指出在酚噻嗪衍生物的各种药物之间存在着毒性的差异。Cohen 等(1969)，研究在培养细胞的培养液中增加氯丙嗪的浓度，1mg/dl 时可见有丝分裂受到抑制，但当与治疗量血中浓度一致时，则未发现有染色体损伤。B.C. Журков（1971）；M. M. Cohen（1969）；N. Kamada（1971），报告离体实验中，在人类淋巴细胞培养液中加入不同浓度的氯丙嗪，也不显示药物诱变作用。尽管如此，无论体内还是离体实验，均可发现高浓度氯丙嗪会影响人类血细胞的有丝分裂过程，起了抑制分裂或类似秋水仙素的效应。E.S. Jenkins（1970），观察长期服用氯丙嗪的患者，发现其染色体畸变率提高。而 Cohen（1972）；Nielsen（1969）的研究结果则相反，即使长期服用每日剂量高至100—600mg，也不诱发患者外周血淋巴细胞染色体的畸变率增高。镰田（1970）体外实验发现与氯丙嗪血中浓度相等时未见明显异常，但高浓度时对染色体有伤害性，如血细胞形成能力受抑制和细胞分裂指数增加等。Cilmour（1971），对11名精神分裂症患者进行了染色体分析，可见断裂损伤和环状染色体。这些患者的服药时间为12—21年，且长期住院。至于染色体无异常的患者年龄一般都较轻，住院时期短，用药量也小。从而指出染色体异常患者主要是病情严重、酚噻嗪用量大，长期住院中还可能有各种感染及放射线照射影响。Kelly-Garr等（1973），

用紫外线照射氯丙嗪后能诱发中国仓鼠 V-79 品系染色体断裂。认为这是经光效应后氯丙嗪形成了一种稳定的能参入到 DNA 结构中去的原子团。张福联等（1987），在离体试验中氯丙嗪浓度低于 5μg/ml 时，对细胞分裂过程无明显影响。当浓度在 10μg/ml 时，开始抑制。到 20μg/ml 时明显抑制，超过 40μg/ml 则完全抑制。

三氟拉嗪 对离体培养的人类白细胞无诱变作用。而长期服用的患者，淋巴细胞染色体畸变却增多（Жypков, 1971）。

氟奋乃静 对离体培养的人类白细胞无诱变作用（Жypков, 1971），也未发现各种浓度的氟奋乃静对白细胞染色体有损害作用（Cohen, 1969）。

异丙嗪 发现能迟延有丝分裂过程（Зопотар, 1975）。

三氟丙嗪 虽不能诱发小鼠骨髓细胞、人类白细胞的染色体畸变，但能诱导小鼠胚胎的显性致死（Зопотар, 1975）。

三甲氟奋乃静 对离体培养的人类白细胞无诱变作用（Зопотар, 1975）。

氯砜拉嗪 Жypков（1971）用它处理离体培养的人类白细胞，浓度在 50—100μg/ml 时，可提高畸变率，Pевазова（1975），在高浓度时，发现对雄性小鼠精子形成的减数分裂有抑制作用。

利血平 具有类秋水仙素的效应，当使用 0.5mg/ml 浓度处理细胞时，可比对照组的畸变率增高一倍。如以 4.60 和 0.92 mg/kg 剂量注入雄小鼠体内，不能诱发显性致死。但若以 8—0.2 mg/kg 量注入雄性 CBAXC 57B 1/6 品系小鼠后，可引起精子形成的减数分裂后期的精细胞大量死亡（Зопотарева, 1975）。

甲硫达嗪 Cohen（1969）报道未观察到对染色体有诱

变作用。而 Saxena 等(1982)对印度海得拉巴市智力保护学校 20—55 岁的精神病人观察，他们每天服 50—400 mg 甲硫达嗪，疗程 4 周。并选择未接受治疗的精神病人和正常人两个对照组观察染色体畸变。结果表明，精神病本身对染色体畸变率并无影响。而服药者染色体畸变率显著高于两对照组($P < 0.001$) 提示该药能诱发染色体畸变。另发现，随每日药量增加，异常中期细胞的百分率和染色体畸变率也随之增高。畸变主要为裂隙和断裂。提示该药主要作用于细胞增殖周期的 S 后期或 G_2 期。在 A、B、C 组染色体中可见较多的畸变，可能由于这类染色体较大和 DNA 含量较多。Subramamyam 等发现该药对洋葱根尖细胞有抑制作用，有中止有丝分裂和造成染色体断裂作用。

三氟哌啶醇 未观察到对染色体有诱变作用(Рапопорт, 1971)。

奋乃静 Nielsen 等(1968)对用多种抗精神病药治疗的 17 名精神病患者的染色体观察、与未服药者比较，发现断裂的发生率较高，对奋乃静等药的调查中也见有裂隙和断裂、非整倍体、环状染色体等。特别是对奋乃静的细胞毒性提出了警告。Nielsen (1969) 报告奋乃静对周围血细胞的染色体有损害作用。Cohen (1972) 报告此药对离体培养的人类白细胞无诱变作用，即使在 6 周内，每日服 8—48mg 剂量的 9 例病人的染色体畸变率也没有比 6 例对照组高。

氟哌啶醇 若以 0.1 μg/ml、1.0 μg/ml、5 μg/ml、10 μg/ml 的浓度处理细胞时，对人类淋巴细胞的染色体无损伤作用。相反，当低浓度时(1.4×10^{-5}mol/L、2.4×10^{-5}mol/L 和 5.7×10^{-5} mol/L) 却能诱发人类染色体畸变(Золтарева, 1975)。

氯氮平 Knuslile 等(1977) 观察 20 名服该药的精神发

育迟缓病人，分析他们的骨髓染色体并与18名未服药者对照，发现断裂增多。对两名精神分裂症病人的末梢血淋巴细胞培养时加入氯氮平，则见有无着丝粒的染色体和异常的克隆。认为这些病人除氯氮平外还可能用了其他药物，再者精神发育迟缓本身也有染色体异常的可能性，故仅此结果不能得出结论。江三多等(1986)报道有抑制人淋巴细胞分裂的作用。

泰尔登 未发现各种浓度的泰尔登对白细胞有损害作用(Cohen, 1969)。

二、抗 忧 郁 药

丙咪嗪 Рапопорт (1971) 将1μg/ml、10μg/ml的丙咪嗪处理人类外周血淋巴细胞，未观察到诱变效应。

氯丙咪嗪 Журков (1971) 观察到此药不引起培养中的人类外周血淋巴细胞染色体的损伤。

三、抗 躁 狂 药

临床上使用最广泛的抗躁狂药是锂盐。Trautner (1955) 首次研究锂在人体内的动力学。锂在体内不被代谢。Friedrich (1969)，对44岁健康男性的末稍血细胞的培养液中加入碳酸锂1.2 mEq/L、1.8 mEq/L、2.4 mEq/L 浓度。前二浓度与对照组无差别。2.4 mEq/L 时可见超二倍体细胞增加。对用锂盐治疗的3名精神病人，发现断裂的亚二倍体细胞增加，裂隙与超二倍体细胞的差别不显著。Bille (1975) 认为锂在较宽的剂量范围，包括对人有毒的剂量，不引起染色体畸变。Genest (1971) 发现用锂者分裂指数减少。Banvik

(1971) 观察 16 例以锂盐治疗的患者淋巴细胞染色体与 4 例不服锂患者相比，结果在染色体损伤频率上无显著差异。Genet (1971) 观察 19 例锂盐治疗患者染色体，也支持上述结果。Зопотарева (1975)、Friedrich (1969)、Genest (1971) 报告锂盐具有抑制有丝分裂过程作用，这种作用可以发生在离体培养的人类外周血淋巴细胞或表皮成纤维细胞中，也可以作用于人类体内的淋巴细胞。3 例锂盐治疗患者的淋巴细胞培养物，其染色体损伤比对照组高，并出现亚二倍体 (Зопотарева, 1975)。

四、抗焦虑和催眠药

安定 Stenchever 等(1969)对一名健康妇女淋巴细胞培养时加入 0.1μg/ml、1.0 μg/ml 安定时、未见任何异常。但在 10μg/ml、20 μg/ml 时，染色体断裂和环状染色体等异常现象增加。20 μg/ml 以上时，成纤维细胞生长受抑。此外，对 23 名服安定 0.5—36 个月的患者进行对照研究、无明显差别。但有一名日服 30 mg，连服 18 个月者，染色体断裂率高达 15.3%，在停药 6 个月后恢复。作者认为体内的安定对染色体影响少，主要与身体防御机制、自然淘汰、淋巴细胞生命周期的长短不同等因素有关。Cohen (1969) 对每日服安定 10—60mg，连续 36—72 个月的 6 名患者进行观察。在染色体异常方面无明显差别。Staiger (1969) 在人胎儿皮肤及肺细胞培养液中加入 12.5 μg/ml、25μg/ml、50μg/ml 安定时，未见染色体异常。White 等(1974)对 20 名健康人静注安定 10—20 mg，在注前注后分别查染色体，结果与对照组并无差别。强调了使用的安全性。但 Breen (1970) 发现安定对人成纤维细胞有影响，可在电镜下发现细胞膜构造变化和胞质

内形成大小不等的泡状构造。

利眠宁 Cohen (1969), Staiger (1970), Schmid (1969)均未发现利眠宁对人淋巴细胞、人胚成纤维细胞，以及小鼠的骨髓细胞具有诱变性。但 Зопотарева (1975) 发现当利眠宁浓度接近半数致死量 (400 mg/kg) 时，可诱发 CBAXC 57 B 1/6 杂种小鼠骨髓细胞染色体畸变。Staiger (1969) 在人胎儿皮肤及肺细胞培养液中加入 50 μg/ml、100 μg/ml、200μg/ml 利眠宁时，也未见染色体异常。Cohen (1969) 对日服 10—30 mg 利眠宁和连续服 2—24 个月的 4 名患者进行比较，在染色体方面无明显差别。

安宁 Зопотарева (1975) 报道安宁对人类体外培养的淋巴细胞不显示诱变效应，动物显性致死试验亦为阴性。而以 500μg/ml—1mg/ml 浓度安宁处理 Allium Cepa L 细胞时，可严重抑制细胞有丝分裂。

五、中枢兴奋剂

所见资料主要是咖啡因。该药是广泛流行的一种精神兴奋剂，近 20 多年来有关此药的诱变效应研究报告甚多。咖啡因在一系列的研究报告中被证实具有诱变效应。可以引起噬菌体、细菌、真菌、植物、果蝇、实验动物和人类培养细胞的变异。但必须注意到引起诱变效应的咖啡因剂量大大超过哺乳动物体内可能存在的实际浓度。因此是否存在潜在危害还有不同看法 (Зопотарева, 1975; Kihlman, 1974)。另外，在化学结构上，类似咖啡因的可可碱和茶碱也是一种兴奋剂，它们对体外培养的人类淋巴细胞具有抑制有丝分裂的作用。并确实可提高染色体畸变的频率 (Timson, 1972; Weinstein, 1975)。

六、抗癫痫药

苯妥英钠 Toni 等(1966)对母亲在妊娠中服此药的小儿末梢血细胞进行培养，可见大量四倍体和非整倍体细胞。Munir 等(1969)在淋巴细胞培养液内加治疗量(10 μg/ml)的苯妥英钠，未见染色体明显变化。在体内用治疗量时也无变化，达到 50—100 μg/ml 中毒量时则发生变化。Marquez-Manter (1970) 对日服 200—400 mg 苯妥英钠病人，发现持续服 4 个月至 4 年者的四倍体或亚四倍体染色体出现率为 2—18%，而对照组为阴性。认为此药能促使染色体多倍化。Stenchever 等(1971)在 2 名健康成人淋巴细胞培液中加 0.1—100 μg/ml 药量时，染色体变化与对照组无明显差异。Золотарева (1975) 报道离体培养的小鼠细胞、Allium Fistulosum L 细胞未观察到有遗传效应。Sakar 和 Knuntila (1977)报告 22 名服药 6—71 个月，骨髓细胞染色体未见畸变发生。Eber 等(1981)测 10 名服药 8—28 个月的癫痫儿童的染色体，不显示致畸变。谈延德(1986)作了体外试验，观察到随药浓度及处理时间的增加，细胞存活数减少，有丝分裂指数也下降。浓度愈高下降愈明显。在通常的浓度和作用时间之下，苯妥英钠对离体细胞无明显损伤作用。Kelly (1984) 指出，一些作者专门对抗惊药特别是苯妥英钠的染色体致断裂作用进行评价，没有看到异常中期相比例的变化，也未见染色单体畸变增加，仅有染色体裂隙和断裂少量增加。Bishun 等人亦未见到苯妥英钠的宫内致断裂作用。只有 2 份有关 FHS(胎儿苯妥英钠综合征)的儿童有染色体异常的报告。

巴比妥酸盐 Toni (1966) 观察了多年服巴比妥酸盐、乙内酰脲等抗癫痫药的母亲(包括孕期服药)和孩子的血细胞

染色体，可见其畸变率和染色体的多倍化均有提高。

甲基妥因 Ayraud（1968）研究精神发育迟缓的5岁半儿童的染色体组型，这些儿童母亲在妊娠期服此药，其染色体畸变率和细胞多倍化比率均有增加。

扑痫酮 Toni 等（1966）对母亲在妊娠中服药的小儿末梢血细胞进行培养，可见大量四倍体细胞。

第三节 精神药物诱发基因突变的研究

一、抗精神病药

氯丙嗪 江三多等(1983)采用 Ames 法，无论加或不加"S-9"，均未能诱发菌株的回复突变，但有抑菌作用。Sanjeeva（1973）未发现以果蝇为材料检测基因突变的效应。Crossen（1982）在8例正常人的淋巴细胞培养液中加入0.05—2 μg/ml 氯丙嗪，发现4例的中期相 SCE 频率明显增高。认为氯丙嗪对人染色体不是一种断裂剂，而是损伤 DNA，但不能排除个体差异。张兆麟等（1987）观察氯丙嗪在0.001—1μg/ml 浓度时，对酵母菌细胞质基因无明显诱变效应。另外在实验中还观察到氯丙嗪有较明显的杀菌效应。与江三多(1983)报告的氯丙嗪对鼠伤寒沙门氏菌的抑菌效果相吻合。李文涛等(1987）报道精神分裂症病人服药组的 SCE 频率高于未服药组（$P < 0.001$)，说明药物有增高 SCE 的作用。张兆麟等(1986)报告7例精神分裂症病人所服几种精神药物与 SCE 频率并无明显相关。田维才等(1987)研究精神分裂症病人无论是服药一年内（30例）或5年以上（30例），其体内淋巴细胞 SCE 率均不比正常人（30例）高，说明氯丙嗪对体细胞 DNA 无明显损伤作用。与 Crossen（1982）观

察 9 例服药患者体内 SCE 不增高相一致。张福联等(1987)在 5 名健康者的外周血培养液中加入 0.1—20 μg/ml 氯丙嗪，结果未见 SCE 频率比不加药的高。Kelly-Garvert (1973)，发现氯丙嗪经紫外光照射后，能诱发中国仓鼠 V-79 细胞株 HG-PRT$^+$ → HG-PRT$^-$ 的基因突变。

异丙嗪 江三多(1983)用 Ames 法检测表明，无论加或不加“S-9”均不诱发菌株回复突变，但有抑菌作用。

三甲氧奋乃静 Sanjeeva (1973) 用果蝇为材料检测该药致基因突变效应，结果阴性。

三氟拉嗪 江三多等 (1983) 用 Ames 法，不论加或不加“S-9”均不诱发菌株回复突变，但有抑菌作用。Sanjeeva (1973) 诱发果蝇基因突变试验阴性。Ray (1973) 应用宿主培养法研究该药在小白鼠体内对鼠伤寒沙门氏菌 G-46、C-207、D-3052 和 C-3076 等品系的诱变效应，结果也为阴性。

氟奋乃静 江三多等 (1983) 用 Ames 法，无论加与不加“S-9”均不诱发菌株回复突变，也有抑菌作用。Филиппова (1975)用 *S. typhimurium* 菌株测试该药的诱变性，结果显示阴性。Sanjeeva (1973) 诱发果蝇基因突变试验阴性。

氯砜拉嗪 Ревазова (1975) 试验此药对 *S. typhimurium* 的组氨酸缺陷基因的回复突变率，未能证实具有诱变性。

利血平 江三多等(1983)用 Ames 法检测，无论加或不加“S-9”，均不诱发菌株回复突变。

甲硫达嗪 Sanjeeva (1973) 诱发果蝇基因突变试验，能提高果蝇的性连琐隐性致死和易位的频率。Rao 等报道该药引起果蝇的性连锁隐性致死、染色体易位和小鼠的显性致死明显增加。

三氟哌啶醇、丙嗪、异丁嗪、硫嗪 Sanjeeva (1973) 对这 4 种药的诱发果蝇基因突变试验均阴性。

氟哌啶醇 Рапопорт (1971) 和 Журков (1971) 发现本药可使果蝇的性连锁隐性致死频率从对照组的 0.2% 提高到 1.1%，相当于 600 P 剂量射线的诱变效应。江三多等 (1983) 应用 Ames 法检测时，无论加或不加"S-9"，均不诱发菌株回复突变，但有抑菌作用。

奋乃静、氟奋乃静癸酸酯、泰尔登 这 3 种药据江三多 (1983) 报道，Ames 法对 5 种菌株的检测结果，无论加或不加"S-9"均不显示诱变效应。

舒必利 王枢等(1987)报道，离体试验并不增加 SCE 频率，也不诱发酵母菌小菌落突变。说明此药对细胞核和细胞质的 DNA 无明显损伤作用。同样，江三多 (1983) 用 Ames 法检测该药也未见诱变性。

氯氮平 江三多等 (1990) 在人淋巴细胞培养液中加入 0.5—5.0μg/ml 不同浓度的氯氮平，发现染色体 SCE 频率与对照组无异。另在酵母菌细胞质基因诱变实验的培养基中加入 10—500μg/ml 的该药，也未见小菌落突变明显增多。说明氯氮平对细胞的核 DNA 和质 DNA 均无明显的损伤作用。

二、抗忧郁药

丙咪嗪、氯丙咪嗪 Рапопорт (1971) 报道丙咪嗪诱发果蝇基因突变试验阴性。氯丙咪嗪处理雄性成年果蝇和幼虫时，仅能提高诱变成年果蝇的性连锁隐性致死突变。

阿米替林、哌异丙肼 Филиппова (1975) 观察到这两种药都具有提高突变频率的作用。

三、抗躁狂药

锂盐 江三多等(1983)用 Ames 试验检测，无论加或不加“S-9”，均不诱发菌株回复突变。张兆麟等（1987）报道在酵母菌细胞质基因诱变试验中也呈阴性。

四、抗焦虑和催眠药

安定、利眠宁、安宁 江三多等（1986）对这 3 种药用 Ames 法检测基因突变也均阴性。

水合氯醛 江三多等（1983）用 Ames 法检测基因突变时，加“S-9”后，结果可疑。认为值得进行“剂量效应”的研究。张兆麟等(1987)酵母菌细胞质基因诱变试验此药呈阴性结果。但此药浓度增高，对酵母菌的杀菌作用则明显。

五、中枢兴奋剂

咖啡因、苯丙胺、利他林、米拉脱林 张兆麟等（1987）这 4 种药的酵母菌细胞质基因诱变试验中，除米拉脱林在 1 000 μg/ml 和 1 500 μg/ml 浓度时出现诱发细胞质基因突变效应外，其他 3 种药均呈阴性。Surridge（1972）观察到咖啡因、苯丙胺可提高果蝇的突变频率。

六、抗癫痫药

苯妥英钠 江三多等（1983）在 Ames 试验中显示阴性结果。张兆麟等(1986)比较癫痫患者服药和不服药、正在服

药与曾服药者的周围血淋巴细胞 SCE 频率，结果无显著差异。谈延德等(1986)观察服药长达 10—25 年的患者、并不显示致突变性。体外试验，药浓度为有效治疗浓度的 3 倍（75 μg/ml）且明显高于中毒浓度（40 μg/ml）时，WG 3 H 细胞的 SCE 频率未增加。在加入"S-9"后，经活化的高浓度苯妥英钠的 SCE 频率与对照组有极显著差异（$P < 0.01$）。

七、抗帕金森病药

所见资料仅江三多等(1983)对苯海拉明和安坦二种药物的 Ames 试验，结果均阴性。但二种药均具有不同程度的抑菌生长作用。

第四节　精神药物对胎儿致畸作用的研究

一、抗精神病药

氯丙嗪　郑瞻培(1984)引用文献资料指出，有人发现妊娠期接受较大剂量氯丙嗪组所娩出新生儿比接受较小剂量组显得迟钝。但也有人报告服药组反比不服药组所娩出的婴儿更活跃。Sobel (1960) 报道，在大剂量应用氯丙嗪后，52 例孕妇中有 4 例新生儿畸形，发生率为 8%，对照组 202 例未服药的孕妇，畸形新生儿的发生率为 7%，两者无显著性差异。但作者认为妊娠后期服用 500 mg/日以上氯丙嗪时，可抑制新生儿呼吸。其他如 Kris (1957) 调查 14 名孕妇，Ayd (1963)调查 16 名孕妇，均为妊娠早期服药，而未见畸胎发生。Döring (1964) 统计 1958—1962 年间某产科医院所接生的 9 071 例新生儿中有 150 例畸形儿。追踪胎儿母亲在妊娠时

是否因妊娠呕吐而服用过氯丙嗪，结果64个新生儿的母亲有服药史，但仅1例产生畸形；而有妊娠呕吐史未服用氯丙嗪的孕妇，畸形儿发生率远高于无妊娠呕吐的孕妇。因此，作者认为氯丙嗪无明显致畸胎作用。

异丙嗪、三氟拉嗪、氟奋乃静、丙嗪 均未见有较高的致畸胎发生率(王祖承，1981)。

氯砜拉嗪、克塞平、吗啉啶醇 Hauser 等(1985)报道这3种非噻嗪类和非丁酰苯类抗精神病药也可有同样的致畸危险，但它们对胎儿发育的影响则较少报道。因此，就临床总体而言，妊娠头三个月最好避免使用任何抗精神病药，至妊娠6—9月间则只有在精神科急症时才应考虑用药。

甲硫达嗪 Vince (1969) 报道孕妇在服此药后可致畸胎，但未证实，未见其发生率特别高。

氟哌啶醇 Hauser 等(1985)认为尽管此药有发生先天性畸形的报告，包括短肢畸形(近端肢体缺损，即手足直接与躯干相连)等，但不能排除其他致病因素的存在。

奋乃静 Ayd (1964) 统计了8年内有关该药所致畸的文献资料，认为不影响胎儿的生长发育。

丙氯拉嗪 Freeman 虽报道服此药的妇女曾分娩过畸形胎儿，但又认为畸形可能并不是药物直接造成的。

二、抗忧郁药

Hauser 等(1985)报道，虽然尚缺乏三环类抗抑郁药致畸的确实证据，但这类药能增加人类畸胎的危险性，产前服用三环抗抑郁药可使婴儿发生心力衰竭、心动过速、肌阵挛、呼吸道障碍和尿潴留等体征。妊娠期服用三环类抗抑郁药的母亲所分娩的新生儿，可出现药物戒断症状。妊娠头3个月应禁

止使用三环抗郁剂，后6—9个月间除非孕妇在临床上确实存在严重的抑郁，否则也不应用此类药物。

丙咪嗪 Douglas（1967）用大白鼠作实验，见孕鼠与胎鼠在服药后，血中药浓度之比为3:1。Robson（1963）将丙咪嗪以15—20 μg/kg浓度给孕兔作皮下注射，见兔胎发生畸形的比例高于正常对照组。胎儿畸形表现为头骨发育不良、脊柱裂、肾脏缺损、前肢畸形等。McBride（1972）报告服丙咪嗪的孕妇有3例畸形胎儿，认为妊娠初服此药有致畸胎作用。Aeppli（1969）用丙咪嗪及其代谢产物去甲丙咪嗪、二羟丙咪嗪，分别应用于家兔及大白鼠，见仔胎的药物吸收率提高，造成仔胎骨骼畸形。

阿米替林 Freeman（1972）报道妊娠4周内的孕妇，服药后所产胎儿有骨骼缺损或腓、胫、足骨畸形。

单胺氧化酶抑制剂（MAOI） Dally和Robson（1963）报道小白鼠服异丙烟肼、苯乙肼后，受精卵不能着床造成流产。Neilson（1959）报道80名孕妇服用后却未见此类反应。Lees（1963）报道用反苯环丙胺后的孕妇未产生畸胎。Hauser等（1985）报道MAOI可产生高血压危象、导致母婴严重的血管并发症，故宜禁用。

三、抗躁狂药

锂盐 Szabo（1970）给妊娠6—15天小白鼠服465mg/kg锂，其仔胎腭裂发生率提高。Loevy（1973）也证实此点。Tuchman-Duplessis（1973）用100—150 mg/kg·日的锂给动物服用，在非毒性用量范围内不会有致畸胎作用。Weinstein（1975）报道在143例畸胎中，13例的畸形胎儿与服锂有关。从人群的发生率分析推测，锂可能会增加心血管畸形。有人

认为锂对婴幼儿发育造成肌肉松弛、睡眠时异常呼吸，以及呼吸微弱等障碍。总之，锂很易透过胎盘及乳汁进入胎儿及婴儿体内。对小儿生长发育有一定影响，因此在妊娠期至哺乳期间、产妇不宜服锂。Schou（1976）通过小鼠和大鼠实验证明了锂的致畸作用：腭裂、外耳和眼缺损。母亲在孕期前3个月期间接触锂，提高了子代的畸变率，150名中有16名畸形，其中12名为心脏和大血管畸形。Reisberg（1979）观察锂清除率在妊娠中加强50—100%，但分娩时恢复正常。因此，投给量应减少50%。母乳中锂30—100%来自血液，故喂乳应慎重。Hauser（1985）报道妊娠头3个月服锂可引起胎儿畸形。心血管异常发生率很高，Ebstein 畸形尤多见。此外可引起中枢神经系统及耳发育异常。

四、抗焦虑和催眠药

安定 Hauser（1985）认为能否加重畸胎和胎儿心率异常尚无一致结论。有些研究表明它可使唇、腭裂等畸形发生率提高4—6倍。由于安定的脂溶性强，能迅速通过胎盘屏障，产前或为了控制子痫而用安定后，可导致新生儿中枢神经和呼吸系统的抑制。妊娠后6—9个月，日服15—20 mg 12周以上，可使新生儿发生戒断症状，包括易激惹、惶恐不安、震颤、腹泻、呕吐、高音调哭泣。为此妊娠头3个月中不宜用这类药，仅在第6—9个月发生癫痫持续状态等急症时才考虑用药。另有报道，安定能自由通过羊水与胎盘，在胎儿与母体间的比例基本一致。Stenchever（1969、1970）报道安定对染色体有损害，于妊娠早期可导致畸胎和流产。Safra 和 Oakley 综述资料认为子宫内接触安定，婴儿面部裂发生率能加大8倍。

利眠宁 Breen (1970) 发现利眠宁可进入乳汁，哺乳时应避免长期大量服用。Hauser (1985) 认为能否增高畸胎和胎儿心率异常尚未有定论。但有研究表明此药可加大唇、腭裂等畸形率 4—6 倍。Bitnun 和 Bosanelli (1968) 报告妊娠或分娩时服用较大剂量利眠宁 (100 mg/日)，导致新生儿肌张力降低，原始反射缓慢，吸乳能力迟钝等，停药 2 周后好转。

安宁 Belafsky (1969) 调查 735 例服安宁的孕妇(25%为妊娠 3 个月时服用)与对照组比较未见异常胎儿增加。

五、抗癫痫药

苯妥英钠、苯巴比妥 Kelly (1984) 综述资料报道，接触这两种药的婴儿有手指末节形成不全和生长轻度延迟的病例。但很多人提出疑问。Pendergrass 和 Hanson (1976) 报告一位 3 岁女孩曾在子宫内接触过这两种药，具有胎儿心音的改变和胎儿神经母细胞瘤。Barry 和 Danks (1974) 发现接触苯妥英钠的 62 名婴儿中 3 名产生膈疝，2 名末节手指形成不全。 Loughnan 等人在证明产生末节手指形成不全的同时，还发现过 2 名膈疝病例。头面异常包括扁平鼻梁，内眦距宽，眼间距宽，上睑下垂。个别病例还有青光眼、视神经异常和双侧视网膜先天性裂、泪器缺陷、虹膜、脉络膜裂等。Hoyt 和 Billson 曾总结过 67 例儿童的眼神经形成不全的材料，发现有 7 例儿童的母亲曾接触过苯妥英钠。大多数报告中不认为巴比妥类药物是强烈的致畸剂。他们分析认为巴比妥用于癫痫妇女比用于非癫痫妇女产生出生缺陷小孩的发生率要高。因此，结论是母亲癫痫与子代畸形有关，而不是药物的关系。

三甲双酮 German 等(1970)报告一家有4名畸形婴儿都是出生于患癫痫的母亲、其母在妊娠期用过该药。当她停药后又生两名婴儿，则都正常。说明药物有致畸作用。

抗癫灵 Kelly (1984) 在资料中指出，该药在脐带血中水平大约是母体血清水平的2倍。Brown 等比较成年小白鼠的 LD_{01} 和胚胎小鼠 LD_{05}，计算其“相对致畸指数”比较高。Clay 等人报告过，在子宫内与丙戊酸钠接触的畸形儿童的散在病例，并认为应将该药列入致畸的抗惊药中。Robert 和 Guibauda 结论是，妊娠3个月内接触此药有增加脊柱裂发生的风险。

第五节 结 语

以上概略地介绍了目前国内外对精神药物诱变学研究的状况。虽然该方面的研究已引起国内外学者的关注，但从资料看其深度广度还不够。对那些已知能引起基因突变、染色体畸变或致畸胎的精神药物，应引起临床和优生工作者的注意。尽量避免使用这些药物，即便是万不得已要用，也应十分小心谨慎。对一些诱变结论不能十分肯定的药物，一方面要小心使用，注意观察临床反应。另一方面应加以深入研究，以求取得相对肯定的依据。从优生学角度讲，由于对畸胎的发生尚无一致意见，对畸胎发生的机理亦不明确，因此很难提出具体防治措施。但从消极优生学考虑，应避免近亲结婚、高龄妊娠，孕期少接触突变因子，孕期保持身体健康，以减少精神病的发病率。如已患病，妊娠期间注意用药原则：妊娠头3个月内尽量避免服精神药物，如确实需服者，应减少用药量，缩短用药时间。进行产前诊断，以便中止不正常胎儿的出生。

另一方面，对于药物诱变效应的评价应持严肃和科学的态度。由于离体细胞系统或细菌测试系统所得结果毕竟与实际用药量、给药方式和临床实际情况不同，加之离体实验不能完全反映人体内部的真实情况，因此，对效应的评价是一个十分复杂的问题，不能因个别实验出现诱变阳性结果而禁用该药。当然更不能无视一些药物的潜在危害性，而长期滥用。

为了深入开展精神药物的诱变学研究，为临床和优生学提供更多的有效信息，如下几点有必要加以重视。

明确诱变剂与致癌剂的关系 很多诱变剂具有致癌性，但并不等同于致癌剂。有的药物制剂和化学试剂虽具有致癌性，但可以不具有诱变性，二者不能混淆。弄清此点，有助于正确评价药物的检测结果。

广泛应用新技术，扩大试验范围 近年来出现一些高效、快速而正确的诱变检测方法，如 SCE、细胞质基因诱变试验等，应推广使用。测试范围不能局限于细胞核基因突变的研究，细胞质基因突变研究亦应引起重视。实验方式应根据情况，选择体外、体内或是介于二者之间的动物实验。

选择适当的系列化检测 对药物选择一组合适的核心试验进行较系列化的检测，便于全面深入了解被检药物的诱变性。

实验室与临床密切结合 许多药物在实验室的研究结果，不一定和临床观察结果相一致。这是机体的复杂性所决定的。如苯妥英钠体外试验 SCE 频率升高，而临床观察服药长达 10—15 年的患者却并不显示致突变性。

掌握判断结果的标准 有人指出，用目前所采用的任何一组试验都不能完全避免错误的判断。因此掌握判断的标准，至关重要，尤其对可疑结果的判断，应作多次重复试验，综合分析试验结果。

周密而科学的实验设计 对研究的课题应掌握充分的资料，熟悉实验的各个环节，尽量排除各种影响实验准确性的因素，进一步修改实验设计，加以完善。这是实验结果准确性的重要保证。

（张兆麟）

第十四章　精神病遗传学研究的新策略

遗传因素是精神病发生的主要原因之一，世界各国学者为此作了大量研究，积累了丰富的资料，然而对于遗传规律，至今尚未获得最后定论。因此一些经典的研究方法，如双生儿法、寄养子法，以及家系法已经不足以阐明精神病遗传的本质。当然并不是说这些经典方法已经过时了，而是应该与现代的新技术和新方法相结合，探索新的途径、新的对策。这样才能使遗传学研究不断深入和获取更新成果。为此，本学科面临着一个艰巨任务，就是迫切需要探索许多精神病遗传学研究的新策略。

第一节　遗传的异质性问题

一、异质性问题的提出

在开展精神病遗传学研究中遇到的最大难题是遗传上的异质性。这种异质性可表现为如下几个方面。

家系遗传中缺乏病种的一致性　患病先证者的亲属中可出现各类精神疾病的患者，即在家系遗传中缺乏病种上的一致性。如分裂症先证者的一级亲属中可以有分裂症患者，也可以有情感性精神病，精神发育迟缓、癫痫等患者；同样在情感性精神病先证者的一级亲属中，除了情感性精神病患者外，也可有分裂症、分裂情感性精神病等患者；双相型情感性精神

病患者的亲属中，可出现双相型和单相型的患者等等。

疾病的亚型之间存在遗传上的差异 如情感性精神病中单相型和双相型，除了临床上精神症状和发病年龄等特征不同外，在遗传上表现为双相型的遗传倾向更明显，不同于单相型。最近 Mendlewicz 等(1981)工作又表明单相抑郁症可按40岁前后发病区分为早发型和迟发型两类亚型。早发型的一级亲属中抑郁症和酒精中毒的风险更高，在家族遗传史上不同于迟发型。

遗传方式上的异质性 对于同一病种，无论是分裂症还是躁郁症，不同的作者研究曾获得不同遗传方式。因而形成各种遗传方式，包括单基因、多基因遗传均成为精神病的可能遗传方式，无法定论。即使采用同一疾病的诊断标准，情况同样如此。

生物学标志研究结果的矛盾性 如血小板单胺氧化酶(MAO)的活性测定，在同类疾病、精神分裂症患者中各作者的测定结果相矛盾，有的降低，也有的与正常者无差异。地塞米松抑制试验(DST)有的作者报告抑郁症患者阳性率为50%，也有的报告相反，甚至认为分裂症患者也有较高比率的阳性者。更明显的例子是 HLA 抗原的关联分析，世界各国大多数学者均发现分裂症与人白细胞抗原(HLA)有关联，但关联的特异性抗原又不一致。还有最近关于限制性片段长度多态性(RFLP)的连锁分析，也显示遗传上的异质性。Egeland 等发现 Amish 群体中双相型疾病与人类11号染色体上胰岛素基因和癌基因 Ha-ras-1 呈紧密连锁，而另外作者在冰岛和美国非 Amish 群体中未能证实，在分子水平上论证了精神病的遗传异质性。

上述各种异质性为遗传学研究带来极大困难，甚至使人失去继续进行研究的信心。

二、导致异质性的原因

导致异质性的原因至今不完全清楚，但是无非来自两个方面，一种可能是精神病在不同群体人种中其基因缺陷的座位确实不一样，或者与许多座位上的基因有关，即遗传本质上的差异引起异质性；另一种可能是人为造成的，由于精神病的分类缺乏生物学的基础，所谓精神分裂症、情感性精神病等不是真正独立的病种，而是一组疾病，更确切地说是不同精神症状组成的症状群。由于缺乏明确的诊断标准，往往在样本中存在明显的差异性，结果导致遗传上的异质性。

Dworkin 等（1984）为了说明精神症状与分裂症遗传之间的关系。采用 Crow（1980）的方法将分裂症区分为两种症状群：I 型症状群以妄想、幻觉、形式思维障碍，紧张性运动障碍和异常行为为特征；II 型症状群以情感淡漠，精神性失语，意志减退，社会性退缩和注意障碍为特征，前者称为 5 种阳性症状，后者称为 5 种阴性症状，然后比较 I 型和 II 型分裂症在遗传上的差异。

首先 Dworkin 等收集已发表的 5 份分裂症双生儿研究资料。对 151 对单卵双生的 302 份病史作了仔细的整理，分析阴性症状对分裂症双生儿的同病一致率的影响，结果列于表 14-1。

根据表 14-1 中，两个评定者分别和合作评定的结果可见，在 5 份报告中有 3 份结果均表明先证者具阴性症状越多的同病一致率越高，说明阴性症状可能是分裂症的特征，它们存有的遗传效应更明显。

分析双生儿两个成员间的阳性症状和阴性症状间的相关性，同样表明阴性症状的相关系数在统计上有意义（r＝0.26，

表 14-1 阳性症状对分裂症单卵双生儿的同病一致率的影响(自 Dworkin 等，1984)

作者	评定者 I						评定者 II						合作评定						
	具有 2 个以上阴性症状的先证者			具有 2 个以下阴性症状的先证者			具有 2 个以上阴性症状的先证者			具有 2 个以下阴性症状的先证者			具有 2.5 以上阴性症状的先证者			具有 2.5 以下阴性症状的先证者			
	对数	同病一致率		对数	同病一致率		对数	同病一致率		对数	同病一致率		对数	同病一致率		对数	同病一致率		
		同病双生对数	%		同病双生对数	%		同病双生对数	%		同病双生对数	%		同病双生对数	%		同病双生对数	%	P 值
Fischer (1973) (21 对)	15	9	60	6	1	17	20	10	50	1	0	0	14	9	64	7	1	14	0.05
Gottesman 等 (1972) (24 对)	16	9	56	8	1	13	18	9	50	6	1	17	12	6	50	12	4	33	0.25
Kringlen (1967) (55 对)	37	13	35	18	8	44	44	17	39	11	4	36	34	11	32	21	10	48	0.30
Slater (1953) (37 对)	26	20	77	11	4	36	28	19	68	9	5	56	24	18	75	13	6	46	0.05
Tienari (1963, 1975) (14 对)	7	4	57	7	0	0	8	4	50	6	0	0	8	4	50	6	0	0	0.05

$P < 0.01$)；而阳性症状的相关系数不显著（$r = 0.03$），也支持阴性症状受遗传因素的影响大于阳性症状。

再一个分析方法为比较同病一致和非同病一致的先证者具有阴性症状的平均数目。结果也表明在5个研究报告中2份的同病先证者具有阴性症状的数目显著高于非同病者，2份研究虽无显著性差异，但有同一趋势，仅一个研究的结果无差异（表14-2）。这项分析进一步阐明并支持精神症状与同病一致率的关系。

表14-2 同病一致和非同病一致双生的先证者具阴性症状的数目
（自 Dworkin 等，1984）

作者	具有阴性症状的平均数目		t值	自由度	显著性
	同病一致的双生儿先证者	非同病一致的双生儿先证者			
Fischer (1975)	3.20	2.32	2.03	19	$P<0.05$
Gettesman 等 (1972)	2.80	2.29	0.82	22	不显著
Kringlen (1967)	2.33	2.40	−0.21	53	不显著
Stater (1953)	2.81	2.19	1.27	35	不显著
Tienari (1963, 1975)	2.75	1.55	1.88	12	$P<0.05$

Dworkin 的一系列分析结果提示不同精神症状受遗传影响程度不同，因而按不同症状群区分亚型，可发现在遗传效应上有差异。

家系研究方面也显示精神症状与家族的患病风险有关。Pope 等根据美国《精神疾病诊断与统计手册》第三版（DSM-III）诊断分裂症，在199名家族人员中几乎无分裂症的患者。实际上这一结果也同阴性症状有关，因为 DSM-III 诊断标准中强调阳性症状，剔除大部分阴性症状，而阴性症状恰恰与遗传效应更有联系，所以 Pope 的结果是可以理解的。

遗传异质性，尚不能在基因水平上进行探索，看来目前疾病的诊断标准问题是导致异质性的主要原因，即使采用分类上疾病亚型或谱群疾病（spectrum disorder）都远未能解决这个问题。

三、异质性干扰的排除

要排除异质性对遗传学研究的干扰确非易事。因为现代的精神病疾病分类对于精神科临床具有重要意义，但对于生物学的研究，包括遗传研究来说仍不够理想，这种疾病的分类学还停留在现象的描述上，缺乏生物学基础，甚至精神分裂症、情感性精神病等是否独立病种尚待证实。在这种现状下，要排除异质性干扰当然困难，目前仅能从研究对象的选择和研究方法上加以考虑。

研究对象 尽量选用某一地区，最好是隔离地区内的患者及其亲属作为研究对象。疾病诊断标准以严和狭为好，但不能说 DSM-III 比 DSM-II 好，或研究用诊断标准（RDC）比 DSM-III 好，而是需要在同批资料中比较不同诊断标准所起的遗传效应，从而确定选择哪些精神症状组成症状群，再结合其他临床特点和生物学标志提出综合诊断标准，而综合的诊断标准更适合于遗传学研究。例如上述的阴性症状群更具有遗传效应，可排除阳性症状带来的干扰，当然这是需要进一步探讨的工作。遗传学研究可能有助于精神疾病的分类，如单相和双相情感性精神病的区分就是很好的例子。

研究方法 采用家系、尤其高发家系和双生儿家系的连锁分析是排除异质性的有效途径。因为假定精神病确是遗传的，则在一个家系中遗传因子传递往往是比较单纯的，容易获得有意义的结果。而按常规研究法选择一批精神病患者和一

批正常者，在他们之间作各种试验性比较往往不易获得理想结果，常出现个别病例有差异，而群体平均值无差异；或某次结果有差异，而重复试验无差异，因为异质性的干扰太大了。尤其对一些生物学标志的研究更是如此，所以有人提倡生化遗传研究应采用家系的连锁分析法，如 Huntington 舞蹈病的基因定位，就是以重组 DNA 技术，通过家系连锁分析方法而获得重大成果。

排除异质性干扰的措施当然远远不至这一些，有待今后进一步探讨。

第二节　体细胞遗传学的研究

因为已建立许多精神科的细胞遗传实验室，由于染色体研究尚不能找到精神病患者的特异性畸变，因而精精科的细胞遗传实验工作要深入下去，就必须探索新的对策，而体细胞遗传研究方法的应用就是解决途径之一。

体细胞遗传研究是在细胞遗传实验基础上发展起来的，由于其研究方法和应用较广，是开展精神科实验室遗传研究的重要手段。可以设想从如下几方面工作着手。

体细胞的体外培养　例如通过体细胞离体培养法，建立分裂症(或其他精神病)患者和正常人的细胞株（大脑皮层细胞株更好)，就可通过在试管内比较二者的各种酶活性及测定其他生化指标来探索病因。或用各种精神药物处理细胞株，观察处理后细胞形态变化及生化指标变化等，从而为药物筛选和药物的效应测定提供辅助研究手段。

体细胞融合的应用　体细胞融合就是在同种不同个体的细胞之间或不同种细胞之间经灭活仙苔病毒（或化学诱导剂聚乙二醇）将两个细胞融合成一个非二倍体的细胞。由于融

合细胞具有原来二者的遗传物质，可应用于基因互补分析。例如融合精神病患者的细胞与正常人的细胞，或融合各种精神病患者(分裂症和躁郁症)的细胞，或融合同样精神病的不同患病个体的细胞，然后结合融合前和融合后细胞的各种生化指标例如 MAO、DBH 的活性等的测定，分析基因互补效应，确定各种精神病的基因缺陷是哪些酶或蛋白质的变异，为疾病的诊断和治疗提供依据。

细胞融合还可应用于分离 DNA 探针，将分裂症患者的细胞与鼠细胞融合，在融合的杂种细胞中人类染色体优先丢失，经筛选可以获得只保留一条人染色体的杂种细胞。若细胞含有的一条人染色体与分裂症或情感性精神病有关，就可以从细胞中分离出此条染色体，制备染色体的 DNA 片段，标上同位素作为 DNA 分析的探针之用。例如从双相型情感性患者中分离第 11 号染色体的片段，从精神分裂症患者中分离 5 号染色体片段，从老年性痴呆中分离第 21 号染色体片段，均有重要意义。

单克隆抗体技术的应用　单抗技术是英国 Milslen 在细胞融合方法上建立的，是体细胞遗传和免疫学相结合的新技术。用 SP 2/0 或 NS-1 杂交瘤细胞株与被免疫过的 Balb/c 小鼠脾细胞相融合，然后从融合细胞中筛选出能分泌某种特异性抗体的杂交瘤细胞。这种技术可应用于精神病的抗脑抗体研究，因为杂交瘤产生的单抗不仅纯度高，而且效价高，特异性强，不同于一般方法制备的抗体，这种抗脑抗体也许能为精神病诊断提供有效的手段。

也可设想将有效抗脑抗体结合某种抗精神病药物，如氯丙嗪、氯氮平等，用其来治疗精神病患者，有可能获得更好的治疗效果。

总之，体细胞遗传学发展前途远大，可以大胆创新，将这

个领域中的先进方法和技术应用于精神病遗传学研究。

第三节　连锁分析的应用

连锁分析是医学遗传学研究中的重要方法，广泛应用于人类的基因定位、基因诊断等。连锁分析对于精神疾病的遗传方面研究更为适宜，可排除异质性的干扰。

连锁分析的方法有多种，最常用是 Morton (1955) 修改的家系 Lods 法和 Penrose (1935) 的同胞对法。现将家系的 Lods 法作一简介。

一、Lods 法的基本原理

Lods 法是对数优势记分法 (log odds score method) 或对数概率比记分法 (log probability ratio score method) 的简称。该方法中重组率 (θ) 估计是采用最大似然法，先假设在某家庭中，疾病基因G和标志性状的基因T的座位之间存在连锁，设 θ 值从 0 到 0.5 时，计算此家庭的概率P；再假设这家庭中G和T不存在连锁，即 θ 为 0.5 时此家庭的概率，然后求出相对概率 P_R，以及 P_R 相应的最大 θ 值，即为所求的重组率 。

当 P_R 大于1时，提示连锁可能性大于非连锁，如果合并许多家庭的资料，就可按下式计算。

$$\text{Lg (连锁优势)} = \frac{\lg P_1(\theta_1) + \lg P_2(\theta) + \cdots\cdots}{\lg P_1(0.5) + \lg P_2(0.5) + \cdots\cdots}$$

上式就是连锁假设的对数之和被非连锁假设的对数之和相除，获总的相对概率，Morton 把它称为 lod score，即 Lods 值，这一算式就是 Lods法的基本计算公式。

获得 Lods 值后，判断连锁标准为，最大 Lods 值 (Z) 大于 1 支持连锁，Z > 3 肯定连锁、Z < −2 否定连锁。如果 Z 在 1 和 −2 之间，则需要继续积累家系资料，直至 Z 大于 1，或 Z 小于 −2 为止。最大 Lods 值相应的重组率 (θ) 的意义为表示两个座位间连锁的程度，当 θ 小于或等于 0.10 时为紧密连锁，θ 大于或等于 0.20 时为松弛连锁，θ 在 0.10 和 0.20 之间为中度连锁。

为了开展家系的连锁分析，首先要选择合适家系，要求家系中双亲之一或两个双亲均为双杂合体，所谓双杂合体指被检测的两个性状(疾病和标志)在该个体中呈双杂合状态。并对下列几种家系必须剔除：①双亲性状不能在子代中得到分离。 ②家庭中仅有一个子代。 ③亲代之一的基因型不明或死亡。

根据上述计算原理和注意事项就可在家系中开展精神疾病和生物学标志性状之间连锁分析。

二、Lods 法在精神疾病中的应用

80 年代前后 Lods 法在精神疾病遗传研究中得到应用。研究病种有分裂症、躁郁症和单相抑郁症，分析的标志性状有 HLA 抗原、各种红细胞血型、血清型、红细胞酶和性连锁性状色盲、Xg 血型等，最近在 DNA 分析中 RFLP 也作为遗传性状开始应用于双相型情感性精神病的连锁分析，并取得可喜的结果。

McGuffin (1983) 应用连锁分析研究 ABO 等许多遗传标志与分裂症的关系，结果如表 14-3。(表中 ABO、Rh、Fy、MNS为红细胞血型；HP 为结合珠蛋白，Pi 为 α_1 抗胰蛋白酶；Amy 为淀粉酶；Gc、Gm、Km 为血清型；ADA 为腺苷脱氨

表 14-3　作为常染色体显性遗传的精神分裂症与各遗传标志间 Lods 值

定位的染色体	标志性状	分析家系数	重　组　率　(θ)				
			0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
9q	ABO	2	−2.163	−1.331	−0.582	−0.227	−0.053
1p	Rh	3	−1.184	−0.673	−0.254	−0.088	−0.019
1q	Fy	1	−0.721	−0.444	−0.194	−0.076	−0.018
4q	MNS	4	−4.326	−2.662	−1.164	−0.454	−0.106
16q	HP	1	−0.464	−0.229	−0.060	−0.011	−0.001
14q	Pi	2	−2.885	−1.775	−0.776	−0.302	−0.070
1p	Amy	1	−2.721	−0.444	−0.194	−0.076	−0.018
4q	Gc	1	−0.721	−0.444	−0.194	−0.076	−0.018
14q	Gm	5	−0.812	−0.142	−0.272	−0.272	−0.112
2	Km	2	−2.204	−1.363	−0.600	−0.235	−0.055
20	ADA	2	−3.606	−2.218	−0.970	−0.378	−0.088
13	ESD	1	−0.464	−0.229	−0.060	−0.011	−0.001
6p	GLO	1	0.258	0.215	0.134	0.064	0.017
8	GPT	4	−4.068	−2.448	−1.030	−0.390	−0.090
1p	PGM-1	4	−3.347	−2.003	−0.836	−0.314	−0.071

酶；ESD 为酯酶 D；GLO 为乙二醛酶；GPT 为谷氨丙酮酸转氨酶；PGM-1 为葡糖磷酸变位酶-1)。

表中初步结果表明所有 Lods 值均小于 1，表示这 15 个遗传标志性状与假定为常染色体显性遗传分裂症基因间无连锁关系，说明分裂症基因不能定位于这 15 种性状所属的染色

表 14-4　HLA 抗原和精神分裂症谱群疾病：Lods 值

Lods 值	重　组　率　(θ)							
	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4
McGuffin (1983)	−8.088	−4.187	−2.174	−1.072	−0.432	−0.084	0.074	0.104
Turner (1979)	−6.859	−2.205	−0.113	0.910	1.325	1.328	1.094	0.704
合并计算	−14.947	−6.392	−2.287	−0.162	0.894	1.434	1.168	0.804

体区域上，也许在除此以外的其他染色体上可找到连锁的标志性状。

McGuffin（1983）又专门分析 HLA 抗原的连锁关系，并与 Turner（1979）的工作相比较（表 14-4）

上述的结果表明 Turner 的工作支持精神分裂症谱群疾病与人类 6 号染色体上 HLA 抗原连锁，而 McGuffin 的工作不支持此结论，若二者的结果合并后，还是支持 HLA 与分裂症谱群疾病有连锁，因为最大 Lods 值为 1.434，大于 1。由于 Lods 值 1.434 对应重组率为 0.3，表示这两个基因的座位在 6 号染色体上是松弛连锁。

在单相型抑郁症方面，Weitkamp（1980）对一个大家系作了连锁分析，分析标志性状有 1 号染色体上 Rh、PGM_1、AmY_2、Fy；2 号染色体上 AcP_1（酸性磷酸脂酶）；4 号染色体上 Gc、MNSs；6 号染色体上 HLA 抗原、Bf（备介素因子 B）、GLO；7 号染色体上 JK（Kidd 血型）；9号染色体上 AK（腺苷酸激酶）、ABO、GACT（半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶）；16 号染色体上 HP；20 号染色体上 ADA（酰苷脱氨酶）。结果均未发现明显的连锁关系，但是标志性状 AK、GACT 和 ADA 的最大 Lods 值为 0.30、0.44 和 0.39，提示这 3 个性状值得进一步研究，继续积累家系资料，直至获得的 Lods 值小于 −2，或大于 1，得出最后结论为止。

连锁分析不仅用于上述的基因定位工作，也可用于基因诊断，1987 年美国科学家 Egeland 应用重组 DNA 技术，通过 RFLP 的家系连锁分析方法，论证 11 号染色体上 DNA 标志与双相情感性精神病连锁，同时也表明用 11 号染色体上胰岛素基因和癌基因 Ha-ras-1 为探针，可以在美国 Amish 群体中作双相型疾病的基因诊断。

Mendlewicz 等用连锁分析法，研究色盲、Xg 血型与躁

郁症的连锁关系，从而提出躁郁症为X连锁遗传方式。

由此可见，连锁分析在精神疾病的遗传研究上将可发挥巨大作用，尤其对生化遗传、免疫遗传、DNA 分析更为重要，有着无限前景。

第四节　重组 DNA 技术的应用

重组 DNA 技术是指在体外重新组合 DNA 分子，将特定的基因组合在载体(质粒)上，并使之在受体细胞中增殖和表达的遗传操作。同时，还包括限制性内切酶（restriction endonuclease）切割 DNA 序列，用化学或酶结合成一定序列的 DNA，测定 DNA 核苷酸序列等。由于重组 DNA 技术的建立，使医学遗传学家能在 DNA 水平上直接分析人类异常基因的结构，或对与限制性片段长度多态性（RFLP）连锁的遗传病的基因缺陷进行间接分析。这样，对于已知或未知基因缺陷的遗传病均可进行产前或发病前早期诊断。这一重大进展使临床诊断学发生重大变革，由通过表型特征、基因产物变化、染色体畸变推测遗传病的诊断法，进入直接分析基因缺陷的基因诊断新纪元。

基因诊断技术的成功应用，使医学遗传学取得很大进展，精神疾病的遗传研究也必然面临着挑战。为此对基因诊断的有关知识作一简介，将有助于重组 DNA 技术在精神科的应用。

一、基本术语的解释

在阅读重组 DNA 技术（recombinant DNA technique）的文献中经常遇到一些专门术语，对其概念先作一叙述。

DNA 分析 以 DNA 重组技术为工具，直接从 DNA 水平上检测遗传病的基因缺陷，称为基因诊断，又称为 DNA 分析 (DNA analysis)。

人体基因组 各种不同基因均排列在 DNA 分子上，对于包含一个细胞的全部遗传信息的长长的DNA 分子就构成一个人体基因组 (genome)。在基因组中有些基因是紧密排列在 DNA 分子上，形成基因簇 (gene clusters)，又称为基因复合体 (gene complexes)；有些基因排列有间隔，中间的非编码区域称为间隔 DNA (spacer DNA)。

DNA 的序列 DNA 分子由脱氧核糖与嘌呤碱基或嘧啶碱基结合，形成核苷，核苷通过脱氧核糖的第 5 位碳原子与磷酸基因结合，形成核苷酸。许多核苷酸联结在一起，组成一条长长的多核苷酸链，两条多核苷酸链通过氢键作碱基配对，最后构成两条平行的多聚链组成的双链 DNA 结构。DNA 双链中碱基之配对主要是腺嘌呤和胸腺嘧啶(A—T)，鸟嘌呤和胞嘧啶 (G—C)。

DNA 序列 (DNA sequence) 就是指多核苷酸链上所含的碱基内容和碱基的排列顺序。

限制性内切酶 最早是从流感嗜血杆菌中提取，发现它能破坏异种 DNA，但不破坏细菌本身的 DNA。进一步研究发现每种酶对 DNA 都有独特识别位点和切割部位，一般能切割 4—6 个碱基对，这类酶称为限制性内切酶。目前已提纯 200 多种，常用有 50 多种。例如限制性内切酶 EcoR I，切割部位为 $\begin{matrix}5'\text{-G}\downarrow\text{AATTC-}3' \\ 3'\text{-C TTAA}\uparrow\text{G-}5'\end{matrix}$；Pst I 切割部位为 $\begin{matrix}5'\text{-CTGCA}\downarrow\text{G-}3' \\ 3'\text{-G}\uparrow\text{ACGTC-}5\end{matrix}$。

限制性片段 DNA 分子经限制性内切酶消化后，分解成许多长短不一的碱基片段，称为限制性片段 (restriction fragment)。这种片段的长度叫限制性片段长度，一般用千碱

基对（kb）来度量。

限制性片段长度多态性 DNA 分子经一定的限制性内切酶消化后，产生长度不一的 DNA 片段，并且形成的片段长度在不同个体中不相同，若各种长度的片段出现频率不低于 1%，这种现象叫限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism, RFLP）。

琼脂糖凝胶电泳 DNA 分子经一定限制性内切酶切割后，产生长度不一的 DNA 片段，按照 DNA 片段长度大小在琼脂糖凝胶电泳（agarose gel electrophoresis）中得以分离，形成一定的分布区域。

Southern 印迹法 将电泳后琼脂糖凝胶用碱性溶液处理，使 DNA 变性成单链，把凝胶放在滤纸上，滤纸两端浸于缓冲液中，在凝胶上复以硝酸纤维素滤膜，再加盖多层吸水滤纸，并压上重物，经 24 小时(4℃)通过毛细管的吸力作用，就将凝胶上 DNA 片段的区域转移到硝酸纤维素滤膜上，使滤膜获得与凝胶分离相同的图谱，经 80℃烘干，供 DNA 分子杂交之用。上述过程称为 Southern 印迹法（Southern blotting）。

DNA 分子杂交 双螺旋的 DNA 分子是一种稳定的结构，但是当轻度的碱处理后，可使 DNA 分子解链成单链，如果两条互补的单链经重新复性（renaturation）（如用加热方法破坏双链结构使 DNA 变性（denaturation），待缓慢冷却后，双链结构重新形成），又可恢复成双链结构。所谓 DNA 分子杂交就是依据重新复性的技术，能将即使是 15—20 个碱基对（bp）序列的 DNA 片段经复性，重新恢复双链结构。这种两段核苷酸序列的复性过程称为 DNA 分子杂交（nucleic acid hybridization）。

基因探针 是基因诊断中的检测工具，指同位素标志的

一段特定的 DNA 克隆片段，能专一地与被检的基因及其周围的序列或其他被检 DNA 序列进行核酸分子杂交。一般基因探针（gene probe）包括人体基因片段或随机 DNA 片段。

二、DNA 分析的操作程序

了解上述一些术语后，就可简述遗传病的 DNA 分析中的几个基本操作程序。

基因组 DNA 的提取 由于每个细胞具有相同的基因组，所以可从白细胞、成纤维细胞、羊水细胞中提取 DNA，一般采用的是淋巴细胞。抽取 10ml 抗凝全血，分离淋巴细胞，破裂细胞并分离细胞核，反复处理，从核中提取 DNA，再经 RNA 酶和蛋白酶处理纯化 DNA。

限制性内切酶消化 在基因组 DNA 溶液中加入适量的特定限制性内切酶（每微克 DNA 加入 5 单位）在 37℃ 下消化 16 小时后终止反应，得到不同分子量的不同长度的 DNA 片段。

琼脂糖凝胶电泳 将消化后的 DNA 通过凝胶电泳的分离，将不同分子量的片段在凝胶上形成不同的区域。

Southern 印迹法 将凝胶上 DNA 分布的区域转移到硝基纤维素滤膜上，经处理后固定 DNA 片段。

分子杂交和放射自显影 将上述硝基纤维素滤膜放至标有 ^{32}P 的特异性探针的缓冲液中，在 65℃ 下保温 24 小时，进行原位分子杂交。洗去未杂交的探针，利用放射自显影方法，在 X 线胶片上显现含有特定基因的DNA 片段。通过不同分子量的标准 DNA 片段的比较，确定含特定基因片段的分子量，可得出限制性酶谱图。

家系连锁分析 除了直接分析致病基因受累个体的DNA序列的改变之外，也可作间接RFLP家系连锁分析。根据所获得的限制性酶谱图，通过Lods值计算确定RFLP与疾病的连锁关系，从而对个体作出疾病的诊断。

三、几种主要的分析方法

重组DNA技术在遗传病诊断中的应用，主要有3种方法，即①基因探针直接分析法。② RFLP的间接分析法。③人工合成的寡聚核苷酸探针法。

基因探针直接分析法 若遗传病由于基因缺失或插入等原因所致，就可用基因探针对遗传病的基因缺陷作直接分析。例如α地中海贫血是由于α珠蛋白基因缺失，因此用同位素标记的α珠蛋白DNA探针直接与羊水细胞中提取基因组DNA作液相分子杂交，根据杂交的百分率来判断受检基因是否存在，作出产前诊断的结果。也可以作固相分子杂交，将基因组DNA直接点加在硝基纤维素滤膜上，然后与标记同位素的有关基因探针作固相分子杂交，经放射自显影后，测定其放射性强度作出诊断。

另外还有用限制性内切酶图谱作直接分析。即将患者和正常人的DNA分别用同种限制性内切酶消化，电泳分离后转移到硝基纤维素滤膜上，然后分别与特定基因探针杂交，比较他们之间的差别，再鉴定其基因缺陷情况，作出诊断。其原理为经一定限制性内切酶消化后，特定核苷酸序列存在于某种长度的DNA片段中是一定的，当基因发生突变或缺失后，可造成限制性内切酶的原切点消失或新切点的出现，导致特定核苷酸序列所在的DNA片段长度发生改变，依据此种变化就可作出直接诊断。

目前应用该法诊断的疾病有镰刀状贫血、β地中海贫血、糖尿病、生长激素缺乏症、Lesch-Nyhan 综合症等 20 多种遗传病。

RFLP 的间接分析法 有许多遗传病不是源于基因缺失和突变，或者对疾病基因及其原始产物也不知道，无法用直接方法来检测遗传缺陷，则可采用 RFLP 的间接连锁分析法。这种间接分析有两种具体方法。

方法之一是用有关基因为探针，检测与 RFLP 连锁的遗传病的基因缺陷。例如苯丙酮尿症（PKU），1984 年胡流清博士应用重组 DNA 技术制备人类苯丙氨酸羟化酶的 cDNA 探针，同时证实应用 Msp I，Sph I，和 Hind III 3 种限制性内切酶均可形成切割点呈多态性。以 Msp I 为例，切割正常人基因组 DNA 的苯丙氨酸羟化酶基因后，可产生 19 kb 和 23 kb 片段的 RFLP，如果父母都是 19kb 和 23kb 的杂合子，已生育一个 PKU 患者是 19kb 的纯合子，可以判断突变的羟化酶基因与 19kb 片段连锁，正常基因与 23kb 片段连锁，若再生育一个孩子为 19kb 纯合子，那将来一定是 PKU 患者，若是 23kb 的纯合子为正常者，23 kb 和 19kb 的杂合子为基因携带者，这样通过 RFLP 的连锁分析就进行了产前诊断。

方法之二是用随机的克隆 DNA 片段为探针，检测与 RFLP 连锁的遗传病的基因缺陷。例如 Huntington 舞蹈病（HD），是一种常染色体显性遗传病，一般在成年期发病，如能找到合适的遗传标志作连锁分析，可在发病前作早期诊断或产前诊断。Gusella 等（1983）用 12 种克隆 DNA 片段为探针，在美国人中对 HD 基因作家系的连锁分析，结果发现其中 G_8 的 RFLP 与 HD 基因有连锁关系，相距10cM（分摩）。这样用克隆G_8 DNA 片段为探针，采用限制酶 Hind III，就可检出 G_8 与 HD 基因之间呈紧密连锁的限制性片段。

因而把HD基因定位于人类4号染色体的4p16→4pter 上。这个发现可应用于 HD 高危个体病前的早期诊断。

用这类分析方法目前已发现囊性纤维化疾病基因座位定位于7号染色体上，多囊肾疾病基因座位定位在16号染色体上，美国 Amish 群体中双相型情感性精神病基因定位在11号染色体上。

寡聚核苷酸探针法 这种分析方法是根据已知的疾病基因的突变结构和相应正常基因结构，在体外人工合成一段16—19bp的寡聚核苷酸片段，用这种人工合成的疾病基因和正常基因为探针，同时在被检的基因组 DNA 中直接测定基因缺陷的存在与否，从而对疾病作出诊断。例如人工合成苯丙氨酸羟化酶的正常基因和突变基因的探针，直接对胎儿明确作出 PKU 的产前诊断。

此法可用于任何点突变所致的遗传病的诊断。随着越来越多遗传病的基因内部核苷酸序列的阐明，这种方法将可成为基因诊断的主要手段。

除此以外，近年 Mullis (1985) 创建，Saiki (1988) 改进的体外 DNA 放大技术又大大促进基因诊断法的进展。该法是用耐热的 DNA 聚合酶在体外系统中引发一对引物(primer) 间的 DNA 双链的合成，称为聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)。并已成功地应用于 Bart 胎儿水肿综合征、β地中海贫血、苯丙酮尿症和血友病等的产前诊断。

四、在精神疾病中的应用

精神疾病的原因不清，即使70多年来大量工作论证存在遗传效应，可是还不知致病基因及其产物是什么，在这种

困难下，DNA 分析法却为精神病的病因探索开拓了前景。Egeland 应用 RFLP 连锁分析论证 Amish 群体中双相情感性精神病的易患基因在 11 号染色体上；St. George-Hyslop 也应用 RFLP 法论证 Alzheimer 病基因在 21 号染色体上。最近精神分裂症的基因诊断研究也取得进展。Bassett（1988）先在细胞遗传学研究上发现一个家系中两个分裂症患者与 5 号染色体的部分三体性有关联，推测分裂症基因可能在染色体的 5 q 11—13 区域上，基于上述论据，Sherrington（1988）选择 5 个冰岛的和 2 个英国的高发家系，共有 104 家族成员，经 RDC 和 DSM-III 诊断 31 例为分裂症。8 例为分裂样精神病、5 例为分裂样人格障碍，另 10 例为非分裂症的精神病，称为"边缘"表型（"fringe" phenotype）。每个成员提取的 DNA 经限制性内切酶 MSP 1、Xba 1 和 Taq 1 消化后，与 5 号染色体上的探针 p 105-599 Ha 和 p 105-153 Ra 分别杂交，结果是 p 105-599 Ha/Taq 1 形成等位基因片段 17kb、14kb 和 10 kb；p 105-153Ra/Xba 1 形成片段为 8.7kb 和 5.8 kb；而 p 105-153Ra/MSP 1 形成是 6.3 kb 和 5.2 kb。然后根据每个成员显示的长度多态性片段，以及将有效应病例分成 3 组分别作连锁分析。该 3 个组为：DOMS 组仅计算分裂症(外显率 86%)；DOMSS 组包括分裂症和分裂症谱群疾病在内（外显率 86%）；DOMSSF 组包括 DOMSS 组病例外，加上"边缘"表型者（外显率 86%）。分析表明最大 Lods 值是 3.22（DOMS）、4.33（DOMSS）和 6.49（DOMSSF）。这一研究结果首次肯定分裂症与 5 号染色体上 2 个探针呈连锁，提示显性的分裂症易患基因存在于 5 号染色体长臂上，而且此基因还可导致精神分裂症谱群疾病和其他精神障碍。

但是，Kennedy 等(1988)的工作不支持连锁的论点。他们选择北瑞典的家系，81 个家系成员中31例分裂症和 50 个

正常人。采用5号染色体上7种探针，结果 Lods 值均小于0，不支持连锁，认为是异质性之故。国内江三多等(1990)采用 Sac I 和 Ha-ras-1 探针对分裂症作关联分析，结果表明分裂症与1.7 kb 的片段呈显著性关联，提示11号染色体与分裂症的联系。因此，深信精神病分子遗传学研究是一个十分重要的方向，也许是病因研究的突破口。

以上提出一些开展研究的新策略，确实强调遗传的重要性，但并不是排除发病与社会、心理因素的关系，因为离开环境也无基因效应的存在，问题是要探索根本原因。但是必须要把精神病学牢牢建筑在自然科学的基础上，铭记精神病学发展史中几次脱离辩证唯物主义和缺乏科学的历史教训。

(江三多)

参考文献

主要参考文献

北京医学院，1980，精神病学，第一版，北京，人民卫生出版社。

北京医科大学，1986，精神医学与相关问题，第3卷，精神医学丛书，第一版，长沙，湖南科学技术出版社。

湖南医学院，1981，精神医学基础，第一卷，精神医学丛书，第一版，长沙，湖南科学技术出版社。

江三多，1986，精神疾病与遗传，见：周云主编，遗传与优生手册，第一版，沈阳，辽宁大学出版社，228—245。

江三多，1987，精神药物的毒理遗传学研究，见：蔡能、史鸿璋编，精神疾病的药物治疗，第一版，上海，上海科学技术文献出版社。

娄焕明、赵亚忠，1983，遗传与精神障碍，见：杜传书、刘祖洞主编，1983，医学遗传学，第一版，北京，人民卫生出版社，677—705。

上海第一医学院等，1984，临床精神医学，精神医学丛书，第二卷，第一版，长沙，湖南科学技术出版社。

夏镇夷等，1982，精神病学，见：钱信忠主编，中国医学百科全书，第一版，上海，上海科学技术出版社。

南　光進一郎，1979，養子法による分裂病の研究，精神医学 **21**：689。

大　平健，1979，High-Risk Study，精神医学 **21**：697。

飯　田真，1979，双生児研究，精神医学 **21**：673。

Briley M et al., 1986, New conceptsin Alzheimer's disease, Vol. 1. London, McMillan Press.

Egeland JA et al., 1987, Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11, Nature **325**: 783.

Gershon ES et al., 1977, The impact of biology on modern psychiatry, New York, Plenum Press.

Gottesman II, 1972, Schizophrenia and genetics, Now York, London, Academic Press.

Herman M Van Praag et al., 1980, Handbook of biological psychiatry, Part 3, New York, Marcol Dekker, Inc.

Ionasescu V, Zellweger H, 1983, Genetics in Neurology, New York, Raven.

Marmeros A. Tsuang MT, 1986, Schizoaffective psychoses, New York, Springer Verlag

Slater E et al.赵亚忠译，1980，精神病遗传学，大庆，大庆第三医院。

Stanbury JB et al., 1983, The metabolic basis of inherited diseases, New York, McGraw-Hill.

Toshiaki S et al., 1985, Genetic aspects of human behavior, Tokyo, New York, Igaku-Shoin.

第 一 章

沈渔邨，1980，绪论，见北京医学院主编，精神病学，第一版，北京，人民卫生出版社，1—12。

夏镇夷主编，1982，中国医学百科全书，精神病学，第一版，上海，上海科学技术出版社。

许又新等，1981，精神病学史，见：湖南医学院主编，精神医学丛书，第一卷，第一版。长沙，湖南科学技术出版社，1—32。

Stromgren E, 1985, Psychiatric genetics, retrospect and prospect, In: Toshiaki S eds. Genetic aspects of human behavior, Tokyo, New York, Igaku-Shoin, 3—8.

第 二 章

北京医学院，1980，精神病学，北京，人民卫生出版社，227—272。

贝国平等，1983，一个精神分裂症双生儿家系的遗传标志研究，中国神经精神疾病杂志9：30。

查富树，1984，养子法研究精神分裂症的初步报告，中国神经精神疾病杂志10：32。

查富树，1982，精神分裂症32例患者的子女患精神病的情况调查，中华神经精神科杂志15：149。

陈一鸣等，1981，精神分裂症外周血常规及G分带染色体初步观察，神经精神疾病杂志 7：279。

陈昌惠等，1986，各类精神病，药物依赖，酒依赖及人格障碍的调查资料分析，中华神经精神科杂志 19：70。

陈昌惠等，1986，精神分裂症流行学调查资料分析，中华神经精神科杂志19：73。

陈微等，1965，一例精神分裂症家系的分析，中华神经精神科杂志 9：85。

杜荣玉等，1964，一个精神分裂症患者的家系调查，中华神经精神科杂志 8：82。

方思泰、夏镇夷，1982，精神分裂症双生子的研究，中华神经精神科杂志 15：198。

方思泰等，1980，精神分裂症双生子研究初步报告，神经精神疾病杂志 6：216。

方思泰等，1982，三胞胎同患精神分裂症的病例报告，中华神经精神科杂志 15：49。

冯志颖等，1986，275例精神分裂症患者的肤纹分析，中华神经精神科杂志 19：38。

顾牛范等，1987，第III脑室扩大与精神分裂症，自然杂志10：78。

顾牛范等，1984，CT 与精神分裂症，自然杂志 7：610。
顾牛范等，1984，精神分裂症临床遗传的若干进展，国外医学遗传分册 7：308。
洪美玲等，1986，精神分裂症 48 例患者细胞遗传学的研究，中华神经精神科杂志 19：188。
黄万生等，1984，白细胞抗原与精神分裂症，中华神经精神科杂志 17：284。
黄明生等，1980，精神分裂症患者血小板单胺氧化酶的初步研究，中华神经精神科杂志 13：193。
黄明生等，1980，精神分裂症患者乳酸脱氢酶及其同功酶的初步研究，中华神经精神科杂志 13：154。
黄明生等，1980，精神分裂症患者腺嘌呤核甙酸脱酰胺酶的测定，神经精神疾病杂志 6：221。
黄明生等，1984，精神分裂症患者全血胆碱酯酶的初步研究，中华神经精神科杂志 17：131。
纪明等，1964，上海地区精神分裂症患者 1 196 例的遗传生物学调查研究，中华神经精神科杂志 8：80。
江三多等，1981，精神分裂症与 HLA，中华医学会精神分裂症专题学术会议论文摘要，96。
江三多等，1982，荧光显微术对慢性精神分裂症患者外周血白细胞的核酸分析，自然杂志 5：397。
江三多，1986，一个估计阈值模式中各级亲属预期发病率的公式，遗传学报 13：454。
江三多，1986，精神疾病与遗传，见：周云主编，遗传与优生手册，第一版，沈阳，辽宁大学出版社，228—245。
匡培根等，1982，精神分裂症患者血浆多巴胺β羟化酶活性的研究，中华神经精神科杂志 15：193。
邝培桂等，1981，精神分裂症的遗传因素调查，神经精神疾病杂志 7：85。
邝培桂，1982，亲-子两代精神分裂症的临床分析，中国神经精神疾病杂志8：273。
雷声等，1984，精神分裂症一例家系调查，中华神经精神科杂志 17：107。
雷声，1983，1 932 例精神分裂症家族遗传史与疗效的调查分析，中国神经精神疾病杂志 9：5。
李长富等，1986，精神分裂症双生子非同病率研究，中国神经精神疾病杂志 12：257。
刘希贤等，1982，340 例精神分裂症患者手指，掌皮纹的初步分析，中国神经精神疾病杂志 8：97。
柳介丘等，1980，上海市徐汇区精神病流行病学调查，中华神经精神科杂志 13：1。
娄焕明等，1983，遗传与精神障碍，见：杜传书、刘祖洞主编，医学遗传学，北京，人民卫生出版社，677—705。
娄焕明等，1983，东北地区精神分裂症的遗传度调查，中华神经精神科杂志 16：49。
罗开林，1986，精神分裂症寄养子法研究，中华神经精神科杂志 19：32。

陶国泰等，1957，精神分裂症 1 600 例病案分析，中华神经精神科杂志 3: 134。
王胜海，1982，同胞性精神分裂症，中华神经精神科杂志 15: 153。
王毓璵，1982，5 例精神分裂症患者的家系分析。中国神经精神疾病杂志 8: 279。
王有德等，1985，精神分裂症 73 例患者血小板单胺氧化酶的初步研究，中华神经精神科杂志 18: 40。
夏镇夷、江三多，1982，精神分裂症高发家系遗传标志的初步研究，医学研究通讯 2: 11。
夏镇夷等，1980，精神病学，见：钱信忠主编，中国医学百科全书，上海，上海科学技术出版社，62—72。
夏镇夷等，1958，2 000 例精神分裂症的临床分析及随访研究，中华神经精神科杂志 4: 89。
许家驹等，1983，50 个家系子亲代同患精神分裂症的一致率研究，中国神经精神疾病杂志 9: 260。
许家驹等，1981，552 例精神分裂症的血型与其性格病型、家族遗传史关系的调查，神经精神疾病杂志 7: 355。
张玉河等，1985，精神分裂症的遗传流行病学研究，中华医学杂志 65: 321。
张泰鹏等，1985，精神分裂症与健康对照组的脑 CT 检查，中华神经精神科杂志 18: 158。
张兆麟等，1986，精神分裂症病人 SCE 频率的初步研究，中国神经精神疾病杂志 12: 292。
Beckman L et al.（胡以平译），1981，Gc 血清型与精神分裂症，国外医学遗传分册 3: 167。
Axelsson R et al., 1981, Mental disorder and inversion on chromosome 9, Hereditas 95: 337.
Bertelsen A, 1985, Controversics and consistencies inpsychiatric genetics, Acta psychi Scandinavica 71: 61.
Bertelsen A, 1985, A danish twin study of manic depressive disorders. In: Toshiaki Sakai et al., eds. Genetic aspects of human beharior, New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc, 97—102.
Cowie V et al., 1960, Nuclear sex and body build in schizophrenia, Brit Med J. 2: 431.
Dworkin RH et al., 1984, Symptoms and the genetics of schizophrenia, Implications for diagnosis, Am. J. Psychiatry 141: 1541.
Erlenmeger-Kimling L., 1985, High risk for schizophrenia, In: Toshiaki Sakai, et al eds, Genetic aspects of human behavior, New York, Igaku-Shoin Medica Publishers, Inc, 177—185.
Kaplan AR et al., 1972, Genetic factors in schizophrenia, Illinois, USA: Charles C Thomas.
Lasersohn W et al., 1958, Sex cytology in schizophrenia, J Nerv Ment Dis 127: 458.

Luchins D et al., 1980, HLA antigens in schizohrenia, differences between patients with and without evidence of brain atrophy, Brit J Psychiat 136: 243.

MacLean N et al., 1962, Sex chromosome abnormalities among 4 514 mental defectives; Lancet 1: 293.

Propert DN, 1983, Immunoglobulin allotypes Gm and Km in chronic schizophrenia, no apparent association, Psychological Medicine 13: 27.

Raphael T et al., 1963, Chromosome studies in schizophrenia, JAMA 183: 1022.

Rosenthal D, 1980, Genetic aspects of schizophrenia, In: Herman M Van Praag, eds, Handbook of biological psychiatry, part 3, New York, Marcol Dekker, Inc, 3—34.

Shinichiro Nanko, 1985, X and Y chromatin survey among 8 000 in patients in Japanese mental hospitals, In: Toshiaki Sakai, eds. Genetic aspects of human behavior, New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc, 209—214.

Tedeschi LG et al., 1962, Sex chromosome in male schizophrenics, Arch Gen Psychial 6: 109.

The American Psychiatric Association, 1982, DSM-III, The American Psychiatic Association.

Tsuang MT et al., 1985, Dsm-III schizophrenia, Is there evidence for familial transmission? Acta Psychiatrica Scandinavica 71: 77.

Winokur G, 1985, Comparative studies of familial psychopathology in affective disorders, In: Toshiaki Sakai, eds. Genetic aspscps of human behavior, New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc, 87—96.

Zetbin-Rudin E, 1980, Genetic of affective psychoses, In: Harman M, Van Praag, eds. Handbook of biological psychiatry, part 3, New York, Mareol Dekker, Inc, 35—58.

第　三　章

蔡教璧，1983，86 例躁狂抑郁症临床研究分析，中华医学杂志 65: 325。

沈其杰等，1985，氟美松抑制试验对抑郁症诊断意义的再探讨，中华神经精神科杂志 18: 279。

范孟浩等，1985，抑郁症、躁狂症、精神分裂症患者及正常人的地塞末松抑制试验初步报告，中国神经精神疾病杂志 11: 23。

顾牛范等，1985，重性抑郁症和急性精神分裂症患者氟美松抑制试验的比较研究，中华神经精神科杂志 18: 36。

江三多等，1984，躁狂忧郁症与 HLA 关联的研究，中国神经精神疾病杂志 10: 208。

邝培桂，1958，躁狂抑郁性精神病 132 例临床分析，中华神经精神科杂志 18: 320。

娄焕明、赵亚忠，1983，遗传与精神障碍，见：杜传书、刘祖洞主编，医学遗传学，北京，人民卫生出版社，685—689。
鲁龙光等，1964，躁狂抑郁症 1 056 例临床分析综合报告，中华神经精神科杂志 8：393。
牟胜华等，1986，抑郁症患者银染核仁形成区的研究，中国神经精神疾病杂志 12：289。
孙濬文，1984，躁狂抑郁症 456 例临床分析，中华神经精神科杂志 17：236。
谭明刚等，1985，氟美松抑制试验与躁狂症，中华神经精神科杂志 18：284。
王祖沂，1980，躁狂抑郁性精神病，见：北京医学院主编，精神病学，北京，人民卫生出版社，363—280。
夏镇夷等，1980，704 例情感性精神病随访研究和单双相分类探讨，中华神经精神科杂志 13：151。
夏镇夷等，1980，一个躁狂症患者的遗传家系研究，中华神经精神科杂志 13：100。
夏镇夷等，1979，情感性精神病 294 例索引病例的家族遗传研究，中华神经精神科杂志 12：154。
谢光荣等，1984，正常人和抑郁症病人的氟美松抑制试验结果，中华神经精神科杂志 17：245。
徐韬园等，1959，135 例躁郁症的临床分析，中华神经精神科杂志 5：41。
于清汉等，1958，西安地区躁狂抑郁症统计的观察，中华神经精神科杂志 4：288。
张明岛等，1983，情感性精神病的遗传研究进展，见：刘昌永主编，内科讲座（10），北京，人民卫生出版社，84—90。
张玉河等，1986，山东地区情感性精神病的遗传学调查，中华神经精神科杂志 19：170。
赵亚忠等，1986，情感性精神病的流行学调查，中华神经精神科杂志 19：97。
周东丰等，1985，抑郁症的 DST，尿 MHPG·SO_4 排出量和血小板 MAO 研究，中华神经精神科杂志 18：274。
Bennahum DA et al., 1975, Human leukocyte antigens (HLA) in psychiatric illness, Clin Res 203: 260A.
Bertelsen A, 1985, A danish twin study of manic depressive disorders, In: Toshiaki Sakai et al. eds., Genetic aspects of human behavior, New York, Igaku-Shoin medical publishers, Inc, 97—102.
Bertelsen A., 1985, Controversies and consistencies in psychiatric genetics, Acta psychi Scandinavica 71: 61.
Biron M et al., 1987, Genetic linkage between X chromosome marker and bipolar affective illness, Nature 326: 289.
Detera-Wadleigh SD et al., 1987, Close linkage of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three north American pedigrees, Nature 325: 806.
Egeland JA et al., 1987, Bipolar affective disorders linked to DNA mar-

kers on chromosome 11, Nature 325: 783.

Gershon ES et al., 1979, Color blindness not closely linked to biplor illness, Arch Gen Psychiatry 36: 1423.

Gershon ES, 1977, Genetic and biologic studies of affective illness, In: Gershon ES, eds., The Impact of biology on modern psychiatry, New York: Plenum Press, 207—228.

Hodgkinson H et al., 1987, Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression, Nature 325: 805.

Leckman JF et al., 1979, New data do not suggest linkage between the Xg blood group and bipolar illness, Arch Gen Psychiatry 36: 1435.

Mendlewicz J et al., 1979, Color blindness linkage to bipolar manic depressive illness, Arch Gen Psychiatry 36: 1442.

Mendwelcz J et al., 1981, Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression, Lancet I: 1230—1231.

Sargent M, 1987, The gene hunt, Hospital and Conumanity Psychiatry 38: 718.

Shapiro RW, 1977, HLA antigens and manic depressive disorders, further evidence of an association, Psychological Medicine 7: 387.

Smeraldi E, 1981, Possible linkage between primary affective disorder susceptibility locus and HLA haplotypes, Am J Psychiatry 138: 1232.

Stember RH, 1977, Histocompatibility antigen in affective disorders, Clinical Immunology and Immunopathology 7: 10.

Winokur G, 1985, Comparative studies of familial psychopathology in affective disorders, In: Toshiaki Sakai et al. eds. Genetic aspects of human behavior, New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc, 87—96.

Zerbin-Rudin, 1980, Genetics of affective psychoses, In: Herman M, Van Praay, eds. Handbook of biological psychiatry, part 3, New York, Marcol Dekker, Inc, 35—58.

第　四　章

顾牛范等，1983，分裂情感性精神病患者的人体白细胞抗原（HLA 抗原）的初步研究，上海第一医学院学报 10: 335。

史惠林等，1984，分裂情感性精神病 100 例的临床分析与随访研究，中华神经精神科杂志 17: 43。

夏镇夷等，1979，分裂情感性精神病的家族遗传研究，中华神经精神科杂志 12: 1。

严善明等，1982，分裂情感性精神病的家族遗传问题，中国神经精神疾病杂志 8: 115。

Adler S et al., 1985, HLA in psychiatnic and corntrol subjects, A comparotive study or HLA antigan frequenlies in schizophrenic, schizoaffective and control subjects, J Psychiat Res 19: 573.

Baron M et al., 1982, Schizoaffective illness, schizophrenia and affective disor-

ders, morbidity risk and genetic transmission, Acta Psychial Scand 65: 253.

Brockington IF et al., 1980, Depressed patienta with schizophrenic or paranoid symptoms, Psychol Med 10: 665.

Brockington IF et al., 1980, Manic patents with schizophrenic or paraid symptoms, Psychol Med 10: 73.

Cohen SM et al., 1972, Relationship of schizoaffective psychosis to manic depressive psychosis and schizophrema, Arch Gen Psychiat 26: 539.

Cutting JC et al., 1978, Cycloid psychosis: an investigation of the diagnostic. concept, Psychol Med 8: 637.

Joseph MH et al., 1977, Platetelet serotonin concentration and monoamine oxidase activity in unmedicated chronic schizophrenic and schizoaffective pattents, Psychol Med 7: 159.

Luchins DJ et al., 1983, Lateral vertricular size in psychosis relation to psychopathology and therapeutic and adverse responses to medication, Psychopharmacol Bull 19: 518.

Marmeros A Tsuang MT, 1986, Schizoaffective psychoses, New York, Springer-Verlag.

Mendlewicz J, 1977, Genetic studies in schizoaffective illness, In: Gerhon ES, eds. The impact of biology on medern psychiatry, New York, Plenum press, 229—240.

Meltzer HY et al., 1984, Biological studies of schizoaffective diserders, Schizophr Bull 10: 49.

Post F, 1971, Schizoaffective symptomatology in later life, Br J Psychiatry 118: 437.

Winokur G et al., 1986, Schizoaffective mania, family history and clinical characteristics, In: Marmeros A, Tsuang MT, eds. Schizoaffective psychoses, New York, Springer-Verlag, 115—122.

Zerbin-Rudin, 1986, Schizoaffective and other atypical psychoses, The genetical aspect, In: Marmeros A, eds. Schizoaffective psychoses, New York, Springer-Verlag, 225—231.

第　五　章

陈向一，1986，近30年来我国学者对神经症认识的概况，中国神经精神疾病杂志 12: 122。

沈渔邨，1980，精神疾病的遗传学基础，见：北京医学院主编，精神病学，第一版，北京，人民卫生出版社，45—50。

董力力等，1986，170例强迫症临床分析，中国神经精神疾病杂志 12:83。

何慕陶，1984，强迫性神经症，见：上海第一医学院等主编，临床精神医学，第一版，长沙，湖南科技出版社，491—494。

刘协和，1984，神经症，见：上海第一医学院等主编，临床精神医学，第一版，长

沙，湖南科技出版社，452—457。
牟底华等，1984，神经症的治疗，见：上海第一医学院等主编，临床精神医学，第一版，长沙，湖南科技出版社，466—471。
向孟泽等，1986，中国12地区神经症流行学调查，中华神经精神科杂志 19：87。
徐韬元，1983，焦虑症，见：刘昌永等主编，内科讲座，第10卷，北京，人民卫生出版社，296—299。
袁德基等，1984，焦虑性神经症，见：上海第一医学院等主编，临床精神医学，第一版，长沙，湖南科技出版社，479—480。
张介杰，1981，遗传素质和精神刺激在神经症病因中的作用，中国神经精神疾病杂志 7：251。
张维熙，1980，焦虑性神经官能症，强迫性神经官能症，见：北京医学院主编，精神病学，第一版，北京，人民卫生出版社，302—304，314—316。
Marks I（刘志中译），1983，神经症的流行学和病因学，国外医学精神病学分册 1：6。
Rinieris PM et al.（卢汉波译），1981，神经症和 ABO 血型，国外医学精神病学分册 1：58。
Rinieris PM et al.（杜飞景译），1979，强迫性神经症与 ABO 血型，国外医学精神病学分册 3：179。
Slater E et al（赵亚忠译），1980，精神病遗传学，大庆：大庆第三医院，71—94。
Hill P, 1979, Essentials of postgraduate psychiatry, Lpndon: Academic Press, 197.
Kaplan HI et al., 1980, Neurotic disorders In: Comprehensive text book of psychiatry, 3rd. ed., 1483—1561.
Pollitt J, 1978, Obsessional state, In: Contemporary psychiatry. Headley brothers, Ashford Kent, 131—138.
Van Preag HM, 1976, Research in neurosis, Scheltema and Holkema.

第 六 章

沈渔邨等，1985，轻微脑功能失调的临床特点和致病因素，中国神经精神疾病杂志 11：29。
李雪荣等，1985，儿童多动症814例临床与神经心理研究，中华神经精神科杂志 18：382。
曲静宇等，1985，儿童多动综合症与遗传因素和遗传方式的探讨，遗传与疾病 2：92。
王椤经等，1982，轻微脑功能失调的双生子研究初步报告，中国神经精神疾病杂志 8：88。
夏镇夷等，1982，儿童精神分裂症遗传因素与遗传方式的探讨，中国神经精神疾病杂志，8：18。
星野仁彦等，1978，儿童孤独症的性染色体异常——长Y染色体，临床精神医学 7：459。

Penezech, 1985, Fra(X) syndrome and autism, Clinic Genet 28: 93.
Blomguist HK et al., 1985, Frequency of the fragile X syndrome in infautile autism-A swedism mulficenter study, Clinic Genet 27: 113.
Cantwell DP, 1977, Genetic factors in the hypekinefic syndrome, Excerp Med Psychiat 35: 178.
Kaplan H et al., 1985, Comprehensive textbook of psychiatry, Fourth Edition. Benjamin J Sadock Williams and Wilkins Baltimore, 1672—1677.
Klein et al., 1983, Diagnosis and freatment of psychiatric disorders, Adults and children, Baltimore and London, The Williams and Wiloius Company, 590—695, 718—729.
Rutfer M et al., 1985, Child and adolecent psychiatry. Secand edition, Blackwell Sientific Publication, 546—553, 425—427.
Wright H et al., 1986, Fragile X syndrome in a population of Autislic children, J Am Academy of Child Psychiatry 25: 641.

第 七 章

陈昌德等，1986，各类精神病，药物依赖，酒依赖及人格障碍的调查资料分析，中华神经精神科杂志 19: 70。
瞿光亚等，1986，一个街道的老年精神卫生调查，上海精神医学 4: 156。
史鸿璋，1984，Alzheimer 氏病及老年痴呆的染色体变异与遗传因素的探讨，上海精神医学 2: 1。
史鸿璋，1982，老年性和早老性痴呆，见：夏镇夷主编，中国医学百科全书精神病学，第一版，上海，上海科学技术出版社，110—112。
王赞舜等，1986，HLA 与长寿及寿限关系的初步观察，遗传 8: 35。
赵亚忠等，1986，其他精神病流行学调查资料分析，中华神经精神科杂志 19: 27。
郑集，1983，衰老生物学，生物科学动态 6: 1。
Heston LL,(王斌译)1979，匹克氏病的临床遗传学，国外医学精神病分册 4:238
Akesson H, 1969 Apapuiation study of senile and arteriosclerotic psychoses, Hum Hered 19: 546.
Broeckhoven CV et al., 1987 Failure of familial Alzheimer's disease to segregate with the A_4-amyloid gene in several European families, Nature, 329: 153—155.
Cohen D et al., 1979, Alzheimer disease and the main histocompatibility complex (HLA system), Gerontclogist 10: 57.
Fischman HK et al., 1980, Elevation of sister chromatid exchanges in female Alzheimer disease patients, Am J Hum Genet 32: A69.
George-Hylop ST et al., 1986, DNA morkers in familial alzheimer disease. In: Briley M eds., New concepts in Alzheimer disease, London, McMillan Press, 257—264.

Goldgaber D et al., 1987, Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease, Science 235: 877—880.

Goudsmit J et al., 1981, Familial Alzheimer disease in two kindreds of the same geographic and ethnic origin, J Neurol Sci 48: 79.

Henschka PJ et al., 1978, Alzheimer disease and HAL, Tissue Antigens 12: 132.

Heston LL et al., 1976, Alzheimer disease, trisomy 21, and myeloproliferative disorders, associations suggesting a genetic diathesis, Science 196: 322.

Heston LL et al., 1977, The genetics of Alzheimer disease: associations with hematologic malignancy and Down syndrome, Arch Gen Psychiatry 34. 976.

Heston LL, 1981, Genetic studies of dementia, with emphasis on parkinson disease and Alzheimer neuropathology, In: Mortimer JA, eds. The Epidemiology of dementia, New York, Oxford University Press, 101—114.

Honma A et al., 1979, Chromosome abrormalities in dementia of the middle age, Seishim Shinkeigaku Zasshi 81: 110.

Jarvik LF et al., 1971, Organic brain syndrome and chromosome loss in aged twins, Dis Nerv Syst 32: 159.

Jarvik LF et al., 1974, Chromosome and mental status, a study of women residing in institutions for the elderly, Arch Gen Psychiatry 30: 186.

Kallman FJ, 1953, Heredity in health and mental disorder, New York, Norton.

Kang J et al., 1987, The precursor of Alzheimer's disease amyloid A_4 protein resembles a cellsurface receptor, Nature 325: 733—736.

Larsson T et al., 1963, Senile dementia, a clinical sociomedical and genetic study, Acta Psychiatr Scand Suppl 89: 1.

Martin JM et al., 1981, Aneuploidy in cultured human lymphocytes, a comparison between senescence and dementia, Age Ageing 10: 24.

Nielsen J, 1970, Chromosomes in senile, presenile and arteriosclerotic dementia, J Gerontol 25: 312.

Nordenson I et al., 1980, Chromosomal abnormality in dementia of the Alzheimer type, Lancet 1: 482.

Reisbrg B, 1983, Alzheimer disease, London: Collier McMillan Publishers, 155—170.

Schmidt MA et al., 1981, Sister chromatid exchange in aged human lymphocytes, A brief note, Mech Age and Develop 16: 67.

Sjogren T et al., 1952, Morbus Alzheimer and morbus Pick, Acta Psychiatr neurol Scand Suppl 82: 1.

Sulkava R et al., 1979, No elevated sister chromatid exchange in Alzheimer disease, Acta Neurol Scand 59: 156.

Sulkava R et al., 1980, HLA antigens in Alzheimer disease, Tissue Antigens

16: 191.

Takebisa S et al., 1977, Induction of sister chromatid exchanges in chinese hamster cells by carcinogenic mutagens requiring metabolic activation, Mutat Res 45: 263.

Tan YH et al., 1973, The linkage of genes for the human interferon-induced antiviral protein and indophenoloxidase β traits to chromosome G-21. J Exp Med 137: 317.

Tanzi RE et al., 1987, The genetic defect in familial Alzheimer's disease is not tightly linked to the amyliod β-protein gene, Nature 329: 156—157.

Tanzi RE, et al., 1987 Amyloid β-protein gene cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus, Science 235: 880—884.

Tanzi RE et al., 1987 The amyloid β-protein gene is not duplicated in brains from patients with Alzheimer's disease, Science 238: 666—669.

Walford RL et al., 1980, HLA distribution in Alzheimer disease, In: Terasoki PI, eds Hstocompatibility testing, Los Angales, UCLA Tissue Typing Laboratory, 727—729.

Ward BE et al., 1979, Increasd aneupleidy in Alzheimer disease, Am J Med Genet 3: 137.

Whalley LJ et al., 1980, Histocompatibility antigens and antibodies to viral and other entigeno in Alzheimer per-senile dementia, Acta Psychiatr Scand 61: 1.

White BJ et al., 1981, Cytogenetic studies of fumilial and sporadic Alzeimer disease, Am J Med Genet 10: 77.

Wilcox CB et al: 1980, Histocompatibility antigens in Alzheimer disease, a preliminary study, Eur Neurol 19: 262.

第　八　章

北京医学院等，1980，北京市海淀区精神疾病的调查报告，中华神经精神科杂志 13: 10。

方思鸣等，1986，武汉市先天性智能发育不全的遗传流行病学分析，遗传与疾病 3: 92。

顾牛范等，1985，畲族隔离群体的人类遗传学调查，遗传与疾病 2: 14。

胡诞宁等，1983，近亲通婚率及近亲通婚遗传效应的研究，遗传 5: 27。

李亚男，1987，明显智能发育障碍患儿 297 例病因分析，遗传与疾病 4: 59。

李秀玲等，1986，400 例小儿先天智能发育不全的细胞遗传学研究，遗传与疾病 3: 16。

李长富等，1982，先天愚型的遗传流行病学研究，中国神经精神疾病杂志 8: 159。

李艳华，1986，脆性X综合征，遗传与疾病 3: 180。

刘希贤等，1983，武汉地区精神发育不全流行病学调查报告，中国神经精神疾病

杂志 9: 163。
刘传弟，1980，地方性克汀病遗传——缺碘病因的探讨，遗传 2: 45。
刘协和等，1983 精神病，癫痫和精神发育不全家族史调查报告，中华神经精神科杂志 16: 99。
罗开林等，1986，12 地区精神发育不全流行学调查报告，中华神经精神科杂志 19: 83。
梅长华等，1987，地方性克汀病遗传流行病学研究，I 疾病遗传方式的研究，见：中国遗传学会编。中国的遗传学研究，湖南科学技术出版社，391。
上海市精神病防治院，1980，精神发育不全流行病学调查，中华神经精神科杂志 13: 19。
俞民澍，1986，脆性X综合征的 RFLP 研究，国外医学遗传学分册 9: 281。
陶国泰等，1982，南京地区精神发育不全流行病调查报告，中华神经精神科杂志 15: 112。
陶国泰等，1986，精神发育迟滞的预防和康复综合实施的趋势，中国神经精神疾病杂志 12: 379。
王芝山，1980，青海地区地方性克汀病的遗传学研究，遗传 2: 7。
王致君等，1983 地方性克汀病遗传因素的调查。遗传 5: 33。
王枢等，1983，精神发育不全 51 例临床与细胞遗传学分析，中华神经精神科杂志 16: 153。
叶文虎等，1982，地方性克汀病的遗传度，遗传 4: 11。
向孟泽等，1984，四川德昌县傈僳族血缘婚配状况调查，遗传与疾病 1: 6。
谢宗孟等，1983，地方性克汀病遗传因素探讨，遗传 5: 33。
徐晋麟，1985，地方性克汀病遗传规律的初步探讨，遗传与疾病 2: 98。
许碧珍等，1984，一个脆性位点X染色体综合征家庭，中华医学杂志 64: 84。
薛京伦等，1987，脆性X综合征研究的新概念，遗传与疾病 4: 32。
杨晓玲，1980，精神发育不全，见：北京医学院主编，精神病学，第一版，北京，人民卫生出版社，482—497。
张龙，1985，太岳山区地方性克汀病的遗传学研究，遗传与疾病 2: 236。
张宗昊、左启华，1983，智力低下的病因诊断和遗传咨询，国外医学儿科分册 10: 119。
张宗昊、周华康，1987，智力低下及脑性瘫痪与产前及围产期因素的关系，中华儿科杂志 25: 186。
赵鑫等，1987，一个脆性X染色体综合征家系分析，遗传与疾病 4: 15。
周宪庭等，1986，脆性X综合征的研究，遗传学报 13: 310。
朱承时，1985，新疆沙湾地区回族、哈萨克族、维吾尔族、汉族近亲通婚情况调查，遗传 7: 27。
浅香，1979，精神迟滞，见：悬田克躬，现代精神医学大系，6A，第一版，东京，中山书店，3—67。
Carter CH, 1978, Medical aspects of mental retardation, 2nd ed, Springfield, Charles Thomas, 3—130.
Cefiso et al., 1980, Evidence for genetic control of nondisjunction in

man, Am J Hum Genet 32:447.
Freeman JM, 1985, Prenatal and perinatal factors associated with brain disorders, Bethesda: National institute of health, 121—176, 197—262.

第 九 章

曾溢滔等，1987，经典型苯丙酮尿症家系的苯丙氨酸羟化酶基因分析，中华儿科杂志 25: 129。
杜翢廉等，1987，肾上腺脑白质营养不良6例综合报告，中华儿科杂志 25: 153。
刘慎如，1985，我国11省市苯丙酮尿症新生儿筛查，中华儿科杂志 23: 321。
潘素英等，1987，枫糖尿病一例，中华儿科杂志 25: 171。
左启华主编，1981，小儿神经系统疾病，第一版，北京，人民卫生出版社，209—308。
Feng Kam-Pui et al., 1986, Maple syrup urine disease in Chinese, Chinese Med J 99:119.
Ionasescu V, Zellweger H, 1983, Genetics in neurology, New York; Raven, 31—49, 227—281, 311—338, 348—351.
Stanbury JB et al., 1983, The metabolic basis of inherited diseases, New York, McGraw-Hill, 270—286, 402—438, 751—972, 1115—1143.
Swaimann KF, Wright FS, 1982, The practice of pediatric neurology, St. Louis, Mosby, 881—913.
The fourth international congress of inborn errors of metabolism abstract, May 1987, Japan.

第 十 章

卜锄炎等，1984，Klinefelter 综合征伴发精神障碍2例报告，中国神经精神疾病杂志 10: 320。
陈世骧，1963，人体染色体与疾病，上海，上海科学技术出版社。
冯志颖，1984，性染色体异常患者的精神和行为障碍，国外医学精神病学分册 11: 148。
冯志颖等，1986，X染色体异常伴精神障碍2例报告，中国神经精神疾病杂志 12: 54。
冯志颖等，1987，47，XYY 综合征伴发类躁狂状态一例报告，中华神经精神科杂志 20: 190。
冯志颖等，1988，性染色体异常和精神障碍9例临床分析，临床医学8(4): 152—154。
贾宜诚等，1982，Klinefelter 氏综合征伴发精神障碍（附3例报告），中国神经精神疾病杂志 8: 282。
雷声等，1983，真两性畸形并发精神障碍1例报告，中国神经精神疾病杂志 9:

301。
刘士协译，1980，染色体异常与智能及精神障碍，国外医学精神病学分册 2：71。
吴静娴等，1983，Tusnes 症候群伴发精神障碍 1 例报告，中国神经精神疾病杂志，9：94。
徐俊冕等，1981，XYY 综合征，上海精神病学资料 3：122。
徐嗣荪等，1983，伴有精神障碍的 Klinefelter 综合征二例报告，中华神经精神科杂志 16：90。
张 磊等，1983，Turner 综合征的分裂样精神病表现(附 3 例报告)，中国神经精神疾病杂志 9：81。
風祭元，1985，47，XXX 核型を伴った女子杀人犯の 1 例，精神医学 27：323。
南 光，1985，性染色体异常症候群，临床精神医学 14：674。
岡 田，1974，染色体異常の脑波，脑波アちラス 5：118。
浅 香，1979，精神迟滞 (II)，现代精神医学大系，中山书店，3—67。
浅 香，1979，精神分裂病と染色体异常，精神医学 21：705。
MacLean N et al., 1962, A survey of sex chromosome abnormalities among 4514 mental defectives, Lancet 1:293.

第 十 一 章

夏镇夷等，1983，一个高发的露阴癖家系，见：中国遗传学会主编，第二次学术讨论会论文摘要汇编，北京，中国遗传学会，135。
翟书涛，1980，病态人格，见：北京医学院，主编，精神病学，第一版，北京，人民卫生出版社，321—328。
翟书涛，1984，人格障碍和性变态，见：上海第一医学院等主编，临床精神医学，第一版，长沙，湖南科技出版社，510—542。
Маринина ТП (魏琛译)，1982，犯违害社会行为罪的精神病人中 XXY 和 XYY 核型分布。国外医学精神病学分册 2：125。
Schroder J et al. (刘铁成译)，1982，男性罪犯中 XYY 和 XXY 核型的发生率，国外医学精神病学分册 2：126。
Slater E et al.(赵亚忠译)，1980，精神病遗传学，大庆，大庆第三医院，71—94。
Frane A, 1980, The DSM-III personality disorder section, a commentary, Am J Psychiat 137:1050.
Jenkin R, 1980, The psychopathic or antisocial personality, J Nerv Ment Dis 131:314.
Stoller RJ, 1980, Gender identity disorders, In: Freedman AM, eds. Comprehensive textbook of psychiatry, 3rd ed, vol 2, Baltimore; Williams and Wilkns, 1695—1704.
Tyrer P et al., 1979, Classification of personality disorder, Brit J Psychiat 135:163.

第 十 二 章

陈昌惠等，1986，各类精神病，药物依赖，酒依赖及人格障碍的调查资料分析，

中华神经精神科杂志 19：70。
方永璋等，1982，精神分裂症患者的婚姻和计划生育的调查报告，中华神经精神科杂志 15：204。
江三多等，1983，优生学与精神卫生，自然杂志 6：487。
罗忠悃，1984 精神分裂症患者的婚姻问题，中华神经精神科杂志 17：319。
吕宝忠，1983 优生学与人种遗传学，自然杂志 6：483。
王庆同等，1985，100 对近亲结婚及对照调查分析，中国神经精神疾病杂志 11：290。
王憎时，1987，充分发挥基层精防站在社区慢性精神病康复医疗中的作用，精神病遗传学通讯 7：16。
王 枢，1984，我们是怎样开展精神病遗传学咨询工作的，全国优生科学讨论会资料。
王克俭等，1982，精神病人的家庭，婚姻和生育。见：夏镇夷等编，中国医学百科全书，精神病学，第一版，上海，上海科学技术出版社，155—156。
寻民赖，1986，精神分裂症患者的节育问题，中华神经精神科杂志 19：335。
寻民赖，1981，1 000 例精神分裂症患者的婚姻和生育情况的调查分析，中国神经精神疾病杂志 7：161。
吴 旻，1983，优生学，见：李汝琪主编，中国大百科全书，生物学卷，遗传学，第一版，北京，中国大百科全书出版社，226—229。
郑瞻培等，1981，精神分裂症的医学鉴定问题，中国神经精神疾病杂志 7：165。
岩淵庄之助，1979，避孕と中绝-產婦人科の立場より一。临床精神医学 6：503。
汤浅修一，1979，分裂症と结婚，临床精神医学 6：457。

第 十 三 章

蔡 月润，1987，精神药物的分类，见：蔡 能、史鸿璋编，精神疾病的药物治疗，第一版，上海，上海科学技术文献出版社，270—288。
江三多，1986，精神药物诱变性研究及其临床意义，国外医学遗传学分册 9：238。
江三多等，1983，精神药物在鼠伤寒沙门氏菌——微粒体系统中诱发基因突变的定性试验。中华神经精神科杂志 16：95。
江三多，1987，精神药物的毒理遗传学研究，见：蔡 能、史鸿璋编，精神疾病的药物治疗，第一版，上海，上海科学技术文献出版社，146—160。
李文涛等，1987，精神分裂症患者姊妹染色单体互换频率的观察，江苏医药 13：125。
谈延德等，1986，苯妥因钠的临床——细胞遗传学研究，中国神经精神疾病杂志 12：207。
王祖承等，1981，精神药物所致畸胎副作用，上海医学 4：45。
张兆麟等，1987，精神药物对酵母菌细胞质基因诱变的研究，遗传与疾病 4：11。

张兆麟等，1986，癫痫患者姊妹染色单体互换频率的初步观察，遗传与疾病 3：81。

张兆麟等，1986，精神分裂症病人 SCE 频率的初步研究，中国神经精神疾病杂志 12：292。

Cohen MM et al., 1967, In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LSD-25, New Engl J Med 277: 1043.

Cohen MM et al: 1969, Cytogenetic effects of tranguilizing drugs in vivo and vitro, J Am Med Assoc 207: 2425.

Cohen MM et al., 1972, In-vivo cytogenetic effects of perphenazine and chlorpromazine, Br Med J 3: 21.

Crossen PE et al., 1982, The effect of chlorpromazine on SCE frequency in human chromosomes, An in vitro and in vivo study, Mutation Res 96: 225.

Kelly-Garvert F et al., 1973, Photoactivation of chlorpromazine, Cytogenetic and mutagenic effects, Mutation Res 21: 101.

Nielsen J et al., 1969, Chromosome abnormalities in patients treated with chlorpromazine, perphenazine and lysergide, Brit Med J 3: 634.

Золотарева ГН, 1975 О Мутагенной Активности Психотропных и Противосудорожных Препаратов, цитология и Генетика 10:367。

第 十 四 章

江三多等，1990，精神分裂症患者基因组 DNA 中罕见的 Ha-ras-1 基因的 RFLP，自然杂志13(2)：126—127。

张贵寅，1985，限制性片段长度多态性在人类遗传性疾病诊断中的应用，国外医学遗传分册8：113。

郑瑞珍，1979，细胞融合技术在医学生物学上的应用，生物科学动态5：20。

Bassett AS et al., 1988. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia, Lancet, 1(8589): 799—800.

Dworkin RH et al., 1984, Symptoms and the genetics of schizophrenia, implications for diagnosis, Am J Psychiatry 141; 1541.

Kidd KK, 1985, New genetic strategies for studying psychiatric disorders, In, Toshiaki S, eds. Genetic aspects of human behavior, Japan, Igaku-Shoin Tokyo, New York, 235—246.

McGuffin P et al., 1983, A family study of HLA antigens and other genetic markers in schizophrenia, Psycholozical Medicine 13: 31.

Mendlewicz J et al., 1987, Immuno-genetic factors in affective and schizophrenic disorders, Eur J Psychiat 1: 31.

Sherrington R, et al., 1988 localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5, Nature 336: 164—167.

St George-Hyslop PH et al., 1987, The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21, Science 235: 885—890.

Weitkamp LR et al., 1980, Genetic marker studies in a family with unipolar depression, Arch Gen Psychiatry 37: 1187.

索 引

八 画

九 画

十 画

十 一 画

十　二　画

十 三 画

十 四 画

十五画以上

外文字母

Index

H

I

K

L

M

N